



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Medicina - DIMED

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE E SPERIMENTALI  
CURRICULUM SCIENZE EPATOLOGICHE E TRAPIANTOLOGICHE  
CICLO XXXIV

# **CARATTERIZZAZIONE CLINICA E PROGNOSTICA DEI PATTERNS DI SCOMPENSO DELLA CIRROSI EPATICA**

Tesi redatta con il contributo finanziario della Fondazione Cariparo

**Coordinatore:** Ch.mo Prof. Paolo Angeli

**Supervisore:** Dott. Salvatore Silvio Piano

**Dottorando:** Marta Tonon



## **INDICE**

<b>ABSTRACT (italiano)</b>	5
<b>ABSTRACT (inglese)</b>	7
<b>INTRODUZIONE</b>	9
<b>Meccanismi fisiopatologici correlati allo sviluppo delle complicanze della cirrosi</b>	11
<b>L'impatto delle complicanze della cirrosi sulla prognosi: alla ricerca di una definizione per stadi della malattia epatica</b>	16
<b>Il trattamento della cirrosi epatica: dalla gestione dello scompenso acuto ai <i>disease modifying agents</i></b>	20
<b>Nuove traiettorie nel decorso clinico della cirrosi scompensata</b>	26
<b>Stato dell'arte e obiettivi dello studio</b>	30
<b>PAZIENTI E METODI</b>	32
<b>RISULTATI</b>	35
<b>DISCUSSIONE</b>	50
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	54



## ABSTRACT

**Introduzione e obiettivi dello studio:** Il decorso clinico della cirrosi epatica è classicamente suddiviso in due fasi, la cirrosi compensata e quella scompensata, quest'ultima caratterizzata dalla comparsa delle complicanze della cirrosi (ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento da ipertensione portale) e da una prognosi peggiore. Recentemente, le osservazioni derivanti dallo studio PREDICT hanno posto l'attenzione sull'Acute Decompensation (AD), ovvero lo sviluppo di complicanze della cirrosi che richiedono il ricovero ospedaliero. Tuttavia, le complicanze della cirrosi non necessariamente richiedono ricovero ospedaliero e possono svilupparsi in modo progressivo, come nel caso della formazione di ascite lenta e progressiva o una lieve encefalopatia epatica di grado 1 o 2; questa tipologia di scompenso è stata recentemente definita Non Acute Decompensation (NAD). Al momento attuale, non esistono informazioni riguardo all'incidenza e all'impatto prognostico della NAD e se questa presenti una prognosi differente rispetto a quella dei pazienti con AD. L'obiettivo dello studio è stato quindi la valutazione dell'incidenza e delle caratteristiche di NAD e AD in un gruppo di pazienti con cirrosi epatica seguiti ambulatorialmente e l'impatto prognostico di questi due pattern di scompenso.

**Materiali e metodi:** Sono stati arruolati consecutivamente 749 pazienti cirrotici seguiti ambulatorialmente, che sono stati seguiti fino alla fine del follow up (Agosto 2021) oppure fino alla morte o al trapianto di fegato. Sono stati raccolti i dati clinici e bioumorali all'inclusione, così come lo sviluppo di complicanze della cirrosi (versamento ascitico, encefalopatia epatica o sanguinamento gastrointestinale), che sono stati considerati come AD qualora determinassero un ricovero ospedaliero o NAD nel caso venissero gestiti ambulatorialmente.

**Risultati:** 379 pazienti (50.6%) non hanno sviluppato alcun episodio di scompenso, mentre in 163 pazienti (21.8%) il primo scompenso è stato una NAD (144 con ascite, 57 encefalopatia epatica, 2 sanguinamento gastrointestinale) ed in 207 (27.6%) è stato una AD (77 sotto forma di ascite, 87 di encefalopatia epatica e 43 di sanguinamento). Durante il follow up, 216 (28.8%) pazienti sono deceduti e 145 (19.4%) sono stati trapiantati. La sopravvivenza a 120 mesi è risultata significativamente superiore nei pazienti che non hanno sviluppato scompenso (79.6%) rispetto sia ai pazienti che avevano sviluppato come primo scompenso NAD o AD (33.7% e 21.3%, rispettivamente;  $p < 0.001$ ). La sopravvivenza nei pazienti con NAD è risultata lievemente superiore rispetto a quella osservata nei pazienti con AD ( $p = 0.03$ ). 83 pazienti con NAD (50.9%) hanno successivamente sviluppato una AD. Non si sono evidenziate differenze significative in termini di sopravvivenza a 120 mesi tra i pazienti che hanno sviluppato una AD dopo NAD e quelli che hanno avuto solo AD, mentre entrambi questi gruppi hanno dimostrato una sopravvivenza inferiore ai

pazienti che avevano presentato solo una NAD. Tutti e 3 i pattern di scompenso (solo NAD, NAD seguito da AD e AD) hanno presentato una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai pazienti non scompensati. All'analisi multivariata, l'età (HR 1.05, 95% CI 1.03-1.06), il MELD (HR 1.10, 95% CI 1.06-1.15), la presenza di varici all'inclusione (HR 1.48, 95% CI 1.03-2.11), l'albumina (HR 0.94, 95% CI 0.92-0.97), la MAP (HR 0.98, 95% CI 0.97-0.99), l'aver ricevuto un trattamento eziologico efficace (HR 0.38, 95% CI 0.27-0.58) e lo sviluppo di NAD (HR 2.65, 95% CI 1.70-4.11) o di AD (HR 3.51, 95% CI 2.28-5.38) sono risultati predittori indipendenti di mortalità.

**Conclusioni:** In più di un quinto dei pazienti con cirrosi epatica, lo scompenso della cirrosi si manifesta inizialmente come NAD che spesso precede l'AD e si associa ad una riduzione di sopravvivenza. I pazienti che sviluppano NAD devono essere trattati con estrema attenzione e monitorati strettamente per prevenire eventuali sviluppi di AD. Il trattamento eziologico della cirrosi si è confermato il più importante predittore di prevenzione dello scompenso.

## ABSTRACT

**Background and aims:** The clinical course of liver cirrhosis is classically divided into two phases, compensated and decompensated cirrhosis, the latter characterized by the onset of complications (ascites, hepatic encephalopathy, bleeding from portal hypertension) and a worse prognosis. Recently, the observations resulting from the PREDICT study highlighted the role of Acute Decompensation (AD), i.e. the development of complications of cirrhosis that require hospitalization. However, complications of cirrhosis do not necessarily require hospitalization and can develop progressively, as is the case of slow and progressive development of ascites or mild grade 1 or 2 hepatic encephalopathy. This type of decompensation has recently been defined as Non Acute Decompensation (NAD). At present time, there is no information regarding the incidence and prognostic impact of NAD and whether it has a different prognosis than that of patients with AD. The aim of the study was therefore to evaluate the incidence and characteristics of NAD and AD in a group of outpatients with liver cirrhosis and the prognostic impact of these two decompensation patterns.

**Patients and Methods:** 749 outpatients with cirrhosis were enrolled and consequently followed up until the end of the study (August 2021) or until death or liver transplantation. Clinical and biochemical data at inclusion were collected, as well as the development of complications of cirrhosis (ascites, hepatic encephalopathy or gastrointestinal bleeding), which were considered as AD if they resulted in hospitalization or NAD if they were managed at our outpatient clinic.

**Results:** 379 patients (50.6%) did not develop any decompensation, while in 163 patients (21.8%) the first decompensation was NAD (144 with ascites, 57 hepatic encephalopathy, 2 gastrointestinal bleeding) and in 207 (27.6%) it was AD (77 ascites, 87 hepatic encephalopathy and 43 bleeding). During follow up, 216 patients (28.8%) died and 145 (19.4%) were transplanted. Survival at 120 months was significantly higher in patients who did not develop any decompensation (79.6%) than in patients who developed NAD or AD (33.7% and 21.3%, respectively;  $p < 0.001$ ). Survival in patients with NAD was slightly higher than that observed in patients with AD ( $p = 0.03$ ). Eighty-three patients with NAD (50.9%) subsequently developed AD. There was no significant difference in 120-month survival between patients who developed AD after NAD and those who only had AD, while both of these groups showed shorter survival than patients who had only NAD. All three decompensation patterns (only NAD, NAD followed by AD and AD) had significantly shorter survival than non-decompensated patients. At multivariate analysis, age (HR 1.05, 95% CI 1.03-1.06), MELD (HR 1.10, 95% CI 1.06-1.15), the presence of varices at inclusion (HR 1.48, 95% CI 1.03- 2.11), albumin (HR 0.94, 95% CI 0.92-0.97), MAP (HR 0.98, 95% CI 0.97-0.99), having

received effective etiological treatment (HR 0.38, 95% CI 0.27-0.58 ) and the development of NAD (HR 2.65, 95% CI 1.70-4.11) or AD (HR 3.51, 95% CI 2.28-5.38) were independent predictors of mortality.

**Conclusions:** In more than one out of five outpatients with liver cirrhosis, the first decompensation is a NAD, which often precedes AD and is associated with a decreased survival. Patients who develop NAD must be treated with extreme care and monitored closely to prevent any development of AD. The etiological treatment of cirrhosis has been confirmed as the most important predictor of prevention of decompensation of cirrhosis.



## INTRODUZIONE

La storia clinica della cirrosi epatica è caratterizzata da due fasi. Una prima fase cosiddetta di cirrosi compensata, caratterizzata da sintomi molto sfumati o assenti, assenza di complicanze della cirrosi, associata ad una prognosi migliore e di lunga durata ed una seconda fase detta cirrosi scompensata, caratterizzata dallo sviluppo delle complicanze tipiche della malattia (ascite, encefalopatia epatica, ittero, sanguinamento gastrointestinale), caratterizzata da sintomi clinici invalidanti e scarsa sopravvivenza. In tempi più recenti, la suscettibilità dei pazienti cirrotici alle infezioni ha fatto sì che anche esse iniziassero ad essere annoverate tra le dirette conseguenze della cirrosi in fase avanzata [1]. Altri tipi di scompenso della malattia epatica sono considerati l'ascite refrattaria, l'iponatremia, il danno renale acuto (acute kidney injury-AKI), la sindrome epatorenale (HRS), l'acute-on-chronic liver failure (ACLF), l'insufficienza surrenalica, la cardiomiopatia cirrotica, la sindrome epatopolmonare e l'ipertensione porto-polmonare, poiché la loro comparsa comporta un peggioramento della prognosi del paziente a breve-medio termine [1].

L'impatto che lo sviluppo di complicanze ha sul paziente cirrotico è evidente: se la malattia infatti impiega anni, a volte decenni, per svilupparsi e successivamente decorre asintomatica per la maggior parte del tempo, e il paziente dal momento della diagnosi (che il più delle volte non coincide con l'inizio della malattia) ha una sopravvivenza mediana stimata di circa 12 anni [2], lo sviluppo delle complicanze comporta un rapido ed inesorabile declino della sopravvivenza, che raggiunge una probabilità a 5 anni inferiore al 50% [3]. Questo dato acquista un peso ancora più importante se si considera che il tasso di sviluppo di complicanze della cirrosi è del 5-7% per anno [2].

Appare quindi evidente come la corretta gestione del paziente cirrotico passi necessariamente per la prevenzione e la gestione delle complicanze.

La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che portano allo sviluppo delle complicanze della cirrosi ha sempre rappresentato un grande interesse sia per la ricerca di base che per la ricerca clinica. Tale interesse ha subito un'ulteriore importante spinta con la definizione dell'Acute on Chronic Liver Failure (ACLF), una sindrome che è stata osservata in pazienti che presentavano uno scompenso acuto e che risulta caratterizzata da una sproporzionata risposta infiammatoria sistemica associata a una o più insufficienze d'organo e da una conseguente elevata mortalità a 28 giorni [4]. La scoperta del forte legame dell'ACLF con l'infiammazione sistemica ha quindi gettato le basi per nuove teorie sullo sviluppo delle complicanze della cirrosi e possibili nuovi scenari riguardo alla loro gestione. In questo senso, diversi farmaci antinfiammatori o antifibrotici sono risultati promettenti in modelli sperimentali di malattie epatiche croniche, ma finora nessuno di essi risulta ancora in uso [5].

Proprio a partire dalla conoscenza dei meccanismi di sviluppo di ACLF sono state elaborate anche delle nuove teorie relative allo sviluppo e al significato prognostico delle complicanze della cirrosi. Nonostante i tanti, recenti passi avanti, però, alcuni concetti risultano ancora oscuri.

## 1.1 Meccanismi fisiopatologici correlati allo sviluppo delle complicanze della cirrosi

Nel corso degli anni molti sono stati i fattori considerati responsabili dello sviluppo di complicanze nella cirrosi epatica.

I primi studi in merito risalgono al 19esimo secolo e considerano le alterazioni pressorie a livello sinusoidale epatico come la causa scatenante delle complicanze della cirrosi. Da questi lavori ha iniziato a farsi strada la teoria che la causa principale delle complicanze della cirrosi fosse da ritenersi l'effetto diretto dell'ipertensione portale. Essa può essere definita come un aumento del gradiente pressorio tra vena porta e vena cava inferiore (HVPG) ed è direttamente dipendente dai processi degenerativi a cui va incontro il parenchima epatico nel corso della progressione della cirrosi epatica. Una delle cause determinanti l'aumento della pressione portale è l'aumento delle resistenze intraepatiche, che è dovuto in massima parte al sovvertimento strutturale dato dalla cirrosi stessa e in maniera minore ad un aumento della concentrazione di vasocostrittori a livello intraparenchimale [6], come ad es. endotelina 1 e prostaglandine e trombossani con azione vasocostrittrice come PGH<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub> [7-8]. Nei pazienti cirrotici si assiste inoltre ad un aumento del flusso portale, causato da una serie di meccanismi differenti:

- a) Un aumento in circolo di sostanze ad azione vasodilatatrice, in primo luogo ossido nitrico (NO), prostacicline (come PGI<sub>2</sub>), monossido di carbonio (CO) e, in misura minore, adrenomedullina, endocannabinoidi, istamina, peptide vasoattivo intestinale (VIP), glucagone, adenosina ecc [9-11].
- b) Una ridotta risposta ai meccanismi di compenso in senso vasocostrittore (l'aumento della vasocostrizione a livello renale mediante stimolazione beta-adrenergica, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'aumento in circolo di adiuretina), dovuta sia all'elevata concentrazione delle sostanze vasodilatatrici sopra descritte sia ad un'alterazione dell'endotelio e della muscolatura liscia vascolare
- c) La creazione di numerosi circoli collaterali porto-sistemici, risultato dell'ipertensione portale.

Il risultato di queste alterazioni emodinamiche è la cosiddetta vasodilatazione splanchnica [12], che, come visto, alimenta ed al tempo stesso è alimentata dall'ipertensione portale. Quando l'HVPG raggiunge il valore di 10-12 mmHg l'ipertensione portale viene ritenuta clinicamente significativa, e porta quindi allo sviluppo delle complicanze già descritte.

Inizialmente si riteneva che l'ipertensione portale portasse allo sviluppo di ascite tramite la trasudazione diretta di acqua e sodio nella cavità addominale [13]. Successivamente è stato ipotizzato che la formazione di ascite fosse l'effetto di una ritenzione idrosalina causata da uno squilibrio nella ritenzione salina a livello renale determinata da un presunto "riflesso epatorenale" [14]. A partire da

entrambe le ipotesi precedenti è stata formulata nel 1988 la cosiddetta teoria della vasodilatazione sistemica, che per anni è stata ritenuta il meccanismo eziopatogenetico della maggior parte delle complicanze della cirrosi, oltre che altri aspetti tipici dei pazienti con cirrosi scompensata, come la ritenzione idrosalina a livello renale, l'ipoperfusione delle arteriole renali e la riduzione della gittata cardiaca [15]. Secondo questa teoria, il meccanismo patogenetico principale nello sviluppo delle complicanze della cirrosi è da ricercarsi nell'ipovolemia secondaria alla vasodilatazione del distretto splancnico, che in seguito all'attivazione dei già descritti meccanismi di compenso porta a una secondaria vasocostrizione renale e ritenzione idrosalina. Nella cirrosi compensata questo meccanismo viene compensato da un aumento del volume plasmatico e della gittata cardiaca. Superata una certa soglia, tuttavia, l'incapacità di ripristinare l'equilibrio emodinamico porterebbe alla formazione dell'ascite [15].

La teoria della vasodilatazione splancnica è stata per molti anni considerata la più verosimile per spiegare le complicanze della cirrosi, ma in tempi recenti è stata messa in crisi da nuove scoperte.

Innanzitutto, si è visto come la ritenzione di sodio nei pazienti con ascite di nuovo riscontro avviene spesso nonostante normali concentrazioni di sostanze vasocostrittrici come renina, aldosterone e beta-agonisti come la noradrenalina. Inoltre, si è visto che la concentrazione di queste sostanze ad azione vasocostrittrice può essere sovrapponibile anche nei pazienti con ascite persistente (a prescindere dallo sviluppo di iponatremia) confrontati con i pazienti con sindrome epatorenale, suggerendo un possibile ruolo di altri sistemi coinvolti nello sviluppo della disfunzione renale in questi pazienti. La scoperta dell'ACLF ha definitivamente evidenziato la necessità di altri meccanismi che spieghino la disfunzione multiorgano tipica di questa sindrome, che la sola vasodilatazione splancnica non potrebbe spiegare. E proprio a partire dalle osservazioni compiute sul ruolo dell'infiammazione sistemica nello sviluppo delle insufficienze d'organo tipiche dell'ACLF [1], le più recenti teorie relative allo sviluppo delle complicanze della cirrosi fondano le loro basi sul concetto di infiammazione sistemica. È noto infatti come i pazienti cirrotici mostrino un aumento della conta leucocitaria, della proteina C-reattiva plasmatica (PCR), delle citochine pro-infiammatorie e dei markers di attivazione macrofagica e dello stress ossidativo [16-18].

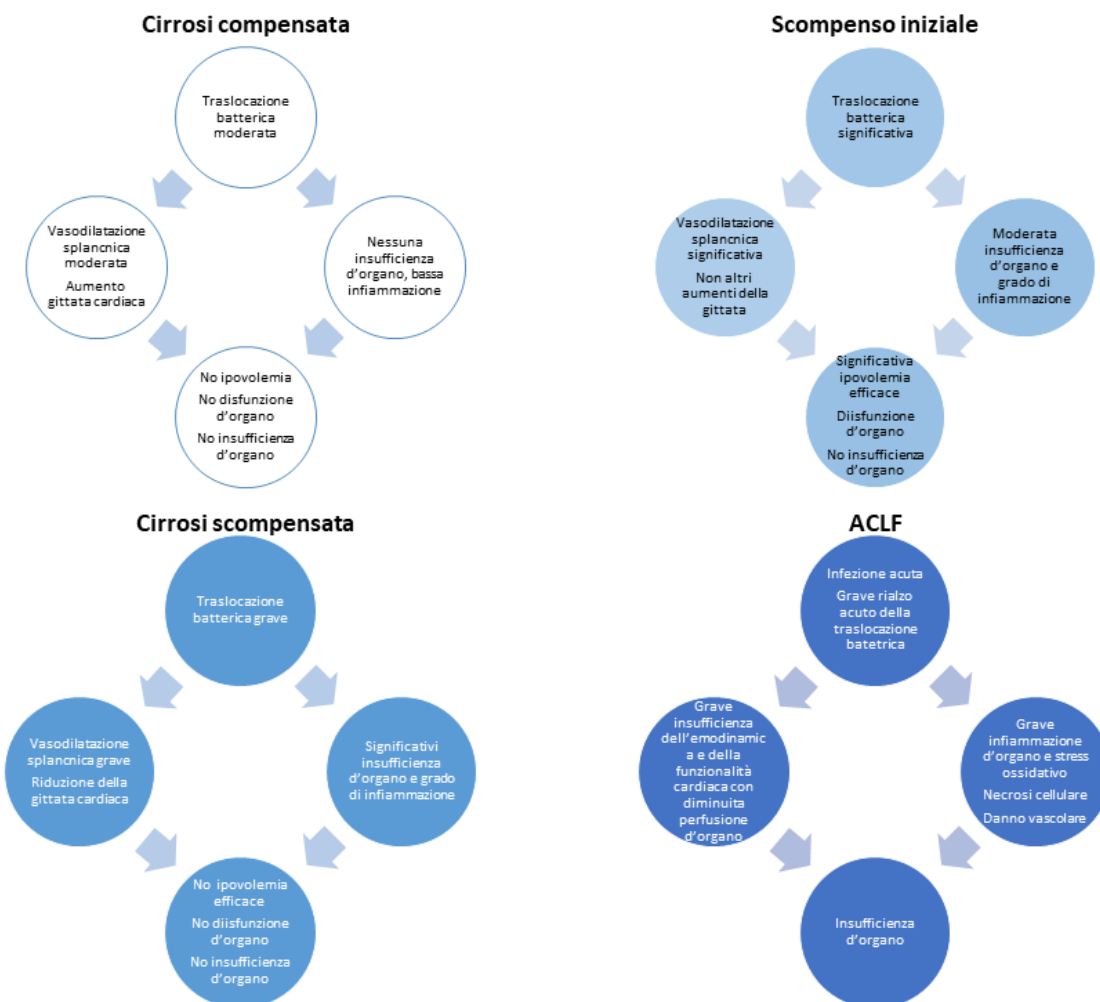
L'infiammazione sistemica fonda la sua spiegazione sulle definizioni dei pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP) e pattern molecolari associati al pericolo (DAMP) [19]. I PAMP sono molecole che sono normalmente espresse nei batteri e vengono riconosciute da specifici recettori (recettori di riconoscimento del pattern, PRR) a livello della superficie della cellula ospite, come ad esempio il Toll-like receptor 4 (TLR-4), che è espresso sulla superficie delle cellule immunitarie innate. Quando i PAMP si legano ai PRR, stimolano un pattern che porta alla produzione di molecole infiammatorie, come il tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interferone o le interleuchine. I DAMP sono invece

molecole che sono il risultato dalla necrosi delle cellule ospiti (come ad esempio il DNA a doppio filamento o alcune componenti della matrice extracellulare). I DAMP si legano ai PRR, suscitando la stessa risposta dei PAMP.

Nei pazienti cirrotici, l'aumentata e sregolata traslocazione di batteri dal lume intestinale porta alla liberazione di PAMP nella circolazione sistemica. Allo stesso modo, DAMP derivanti dalla morte cellulare degli epatociti esercitano lo stesso effetto. Inoltre, le infezioni batteriche a cui il paziente cirrotico è più frequentemente soggetto possono rappresentare un ulteriore meccanismo di infiammazione sistemica, mediante la reazione sregolata dell'organismo a questo tipo di insulti nonché ad altri stimoli proinfiammatori. Questo quadro è peggiorato dalla maggiore suscettibilità dei pazienti cirrotici allo sviluppo di infezioni batteriche, che è dovuto a una serie di fattori. In primo luogo, i pazienti cirrotici mostrano spesso un quadro di immunodeficienza acquisita, dovuta almeno in parte alla riduzione del numero di leucociti (dovuta in primo luogo all'ipersplenismo secondario all'ipertensione portale), alla ridotta immunità innata (con una riduzione, fra le altre, delle proteine del complemento), l'alterazione delle cellule immunitarie, la compromissione della fagocitosi dei neutrofili e del burst ossidativo, l'alterato rilascio di citochine antinfiammatorie [20]. È inoltre presente una alterata permeabilità della barriera intestinale che facilita la traslocazione batterica dall'intestino al flusso sanguigno portale e sistemico [21] e che è dovuta principalmente a due aspetti: l'insufficiente chiusura delle tight junction della mucosa intestinale (meccanismo peggiorato peraltro dall'azione delle citochine proinfiammatorie) e l'aumento dei fenomeni di transitosi batterica. Infine, nel paziente cirrotico si assiste a un progressivo cambiamento del microbioma intestinale, caratterizzato da una alterata crescita batterica, con la riduzione delle specie benigne normalmente residenti nel tratto intestinale e l'alterata crescita di specie potenzialmente patogene [22-24]. Da ciò deriva una disbiosi che è stata dimostrata essere progressivamente più severa al peggiorare delle condizioni del paziente [25] e che contribuisce alla alterata regolazione dell'equilibrio a livello intestinale alterandone il sistema immunitario a livello locale, oltre che sistemico.

Tutti i fattori sopra descritti, uniti alla ridotta capacità di eliminazione di queste sostanze, portano all'eccessivo accumulo di PAMPs e alla liberazione di DAMPs nel circolo sanguigno, con conseguente continua secrezione di molecole pro-infiammatorie come citochine, TNF e ossido nitrico. E proprio la produzione e secrezione di molecole pro-infiammatorie e il loro conseguente effetto possono essere considerate il meccanismo fondamentale che determina lo sviluppo della vasodilazione splancica. È infatti noto come il maggior responsabile della vasodilatazione nei pazienti cirrotici sia l'ossido nitrico (NO), in particolar modo quello prodotto dall'enzima sintetasi presente a livello endoteliale (eNOS), che risulta essere espresso in maniera sregolata nei modelli animali di cirrosi epatica [26-28]. Si è osservato tuttavia che l'aumento della produzione di eNOS (e

conseguentemente della concentrazione di NO) precede lo sviluppo delle alterazioni emodinamiche tipiche dell'ipertensione portale [29]. L'aumentata traslocazione batterica, unita a tutti gli altri meccanismi di danno sopra descritti induce quindi una risposta pro-infiammatoria locale tramite la produzione di PAMPs e DAMPs, con conseguente aumento della concentrazione di NO e della vasodilatazione a livello del distretto splancnico. A questo punto entrerebbero in gioco i meccanismi di compenso descritti in precedenza nell'ambito della teoria della vasodilatazione splancnica (sistema renina-angiotensina-aldosterone, beta-agonisti, vasopressina). Il meccanismo che causa lo scompenso nel paziente cirrotico (così come le varie insufficienza d'organo evidenziate nell'ACLF) sembra quindi essere la combinazione tra l'ipoperfusione d'organo e il danno tissutale causato dallo stimolo proinfiammatorio conseguente a tutti i fattori sopra considerati, così come descritto nella cosiddetta ipotesi dell'Infiammazione sistemica [30].



**Figura 1.** La teoria dell'infiammazione sistemica [30]

Il ruolo dell'infiammazione sistemica nello sviluppo delle disfunzioni d'organo tipiche della cirrosi è ormai ben noto. Lo sviluppo di sindrome epatorenale (HRS-AKI) è spesso precipitato dalla presenza di infezioni batteriche ed è caratterizzato da un'elevata risposta infiammatoria [31-32], così come la

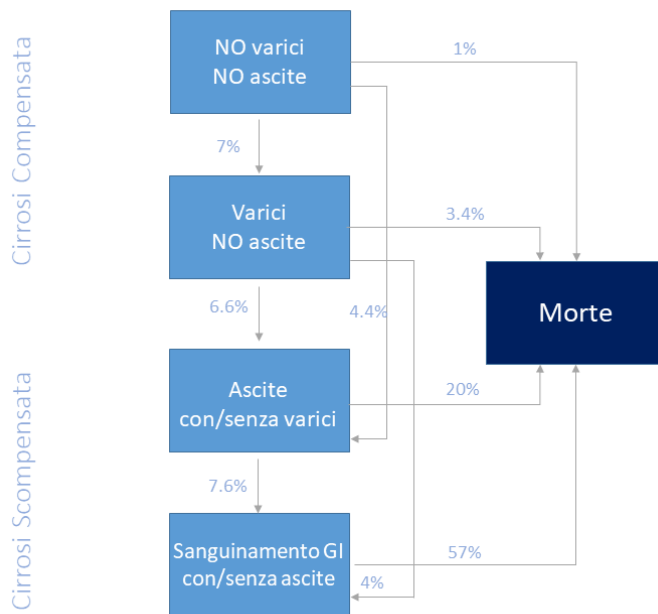
sindrome epatopolmonare [33], l'insufficienza adrenocorticale [34] e, almeno in parte, la disfunzione sistolica che è caratteristica cardine della cardiomiopatia cirrotica [35]. I dati provenienti dagli studi CANONIC e PREDICT, di cui si esporrà più approfonditamente in seguito, mostrano come le infezioni batteriche siano presenti in almeno un terzo dei pazienti ricoverati per un episodio di encefalopatia epatica [1,36]. È stato inoltre dimostrato come in pazienti in cui veniva indotta una condizione di iperammoniemia, i test neuropsicologici miglioravano con il miglioramento del grado di infiammazione (misurato tramite concentrazione di leucociti, PCR, interleuchine 6 e 1 e TNFa), suggerendo una relazione tra la permeabilità dell'ammonio a livello della barriera ematoencefalica e l'infiammazione [37]. Allo stesso modo, un'infezione batterica è presente circa nel 20% dei pazienti che sviluppano ascite [1,36]. Pochi sono invece al momento i dati sul ruolo delle infezioni nei pazienti con sanguinamento gastrointestinale.

Sempre a partire da questi studi è stato dimostrato anche come i livelli plasmatici di una serie di markers di infiammazione sistemica fossero elevati nella quasi totalità dei pazienti ricoverati con uno scompenso acuto di malattia, mentre gli stessi parametri risultavano nella norma in quasi due terzi dei pazienti cirrotici senza scompensi acuti arruolati [38]. Il passaggio da uno stato di malattia compensata a quello di scompenso acuto e le eventuali recidive di scompenso sono quindi dettati dai livelli di infiammazione sistemica, che resta peraltro persistentemente elevata anche dopo la risoluzione dello scompenso [38].

Dalla prima formulazione dell'ipotesi dell'infiammazione sistemica, nel 2015, questa teoria è stata quindi corroborata da numerosi dati a suo supporto. Alcuni aspetti restano ancora da spiegare approfonditamente, ma si può sicuramente affermare che grandi passi avanti sono stati compiuti nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici che regolano gli scompensi della cirrosi e dei possibili risvolti prognostici che essi hanno sui pazienti.

## 1.2 L'impatto delle complicanze della cirrosi sulla prognosi: alla ricerca di una definizione per stadi della malattia epatica

L'osservazione dell'elevato impatto negativo in termini prognostici della comparsa di scompensi acuti della cirrosi ha portato all'elaborazione di sistemi predittivi di sopravvivenza basati su possibili diversi stadi della cirrosi. Pur non validati nella pratica clinica, questi sistemi offrono ulteriori spunti sull'origine e il progresso della cirrosi scompensata e sulla sua storia clinica.



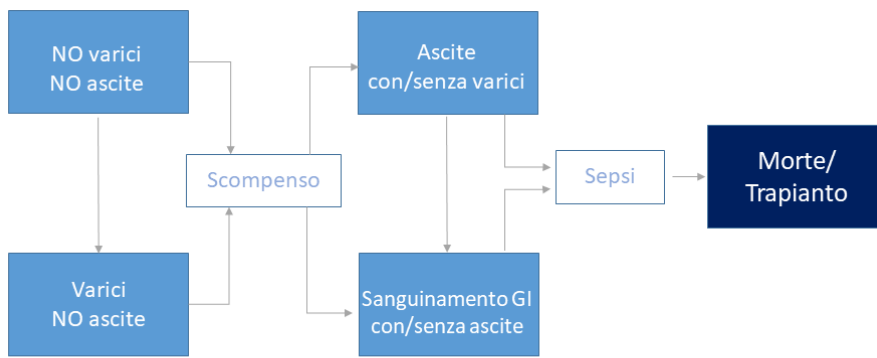
**Figura 2.** Il primo sistema prognostico per stadi della cirrosi [2]

Il primo tentativo di creazione di un sistema prognostico basato su stadi della malattia epatica è stato creato in occasione della consensus conference Baveno IV del 2006, ed è basato sull'effetto sulla sopravvivenza dello sviluppo progressivo delle complicanze della cirrosi. Secondo l'ipotesi proposta, la malattia epatica si può suddividere in cinque stadi: lo stadio 1 è caratterizzato dalla presenza di cirrosi compensata senza varici esofagee, ed è associato ad una mortalità pari all'1% all'anno. Lo stadio 2 è caratterizzato dalla comparsa di varici esofagee ed è associato

ad una mortalità del 3,4% annuo. I pazienti negli stadi 1 e 2 presentano una malattia epatica compensata. A partire dallo stadio 3 si entra nella cosiddetta cirrosi scompensata, caratterizzata come previsto da un netto peggioramento della prognosi; i pazienti in questo stadio infatti presentano comparsa di ascite ed hanno una mortalità del 20% all'anno. Secondo la teoria presentata, è possibile passare allo stadio 3 prescindendo dalla presenza o meno di varici esofagee. Infine, nello stadio 4 rientrano i pazienti che presentano un sanguinamento gastrointestinale (a prescindere dalla presenza di ascite); i pazienti in questo stadio hanno una mortalità del 57% all'anno [2]. Questo primo sistema prognostico è stato modificato nel 2010 introducendo un quinto stadio, gravato da una mortalità ancora più elevata (pari al 63% all'anno), che è costituito dalla sepsi [39].



Uno studio del 2012 ha ulteriormente complicato la ricerca di una classificazione universale della



Cirrosi Compensata

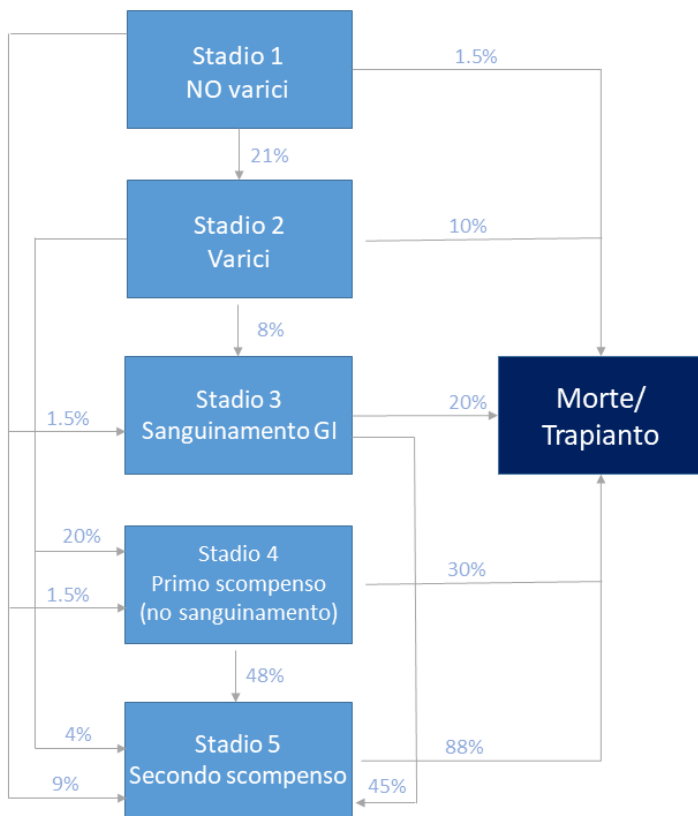
Cirrosi Scompensata

**Figura 3.** Ulteriore evoluzione del sistema prognostico per stadi della cirrosi [39]

malattia epatica basata su stadi prognostici; in questa coorte di pazienti infatti non si evidenziavano differenze significative in termini di mortalità tra i pazienti dello stadio 3 e quelli dello stadio 4 [40]. Alla luce di questi nuovi dati è stata quindi formulata

una nuova ipotesi, con un ulteriore modello prognostico basato su stadi. Secondo questi nuovi dati, dello Stadio 1 farebbero parte i pazienti con cirrosi compensata senza evidenza di varici esofagee; la storia di questi pazienti sarebbe gravata da una mortalità pari all'1,5% a 5 anni. Lo stadio 2 comprende

i pazienti con cirrosi compensata con evidenza di varici esofagee; per questi soggetti la mortalità a 5 anni risulterebbe pari al 10%. Nello Stadio 3 rientrano tutti quei pazienti con un primo episodio di sanguinamento gastrointestinale senza altre evidenze di scompenso, che sono gravati da una mortalità a 5 anni pari al 20%. Dello Stadio 4 fanno parte i pazienti che presentano un primo episodio di scompenso diverso dal sanguinamento gastrointestinale (anche in questo caso tuttavia non sono state considerate le infezioni batteriche nel novero delle complicanze della cirrosi) e che hanno una mortalità a 5 anni del 30%. Infine, allo Stadio 5 appartengono tutti quei pazienti che presentano un qualsiasi secondo



**Figura 4.** Teoria degli stadi prognostici della cirrosi alla luce delle osservazioni sulla mortalità secondaria ad episodio di scompenso diverso da sanguinamento GI [41]

episodio di scompenso, la cui mortalità a 5 anni è pari all'88% [41].

Le scoperte pubblicate nello studio CANONIC riguardanti l'impatto dell'ACLF sulla storia naturale dei pazienti con cirrosi ha tuttavia messo nuovamente in discussione la classificazione secondo stadi prognostici così come era stata ipotizzata. Nei pazienti arruolati in questo studio, infatti, circa il 25% dei pazienti andava incontro ad un episodio di ACLF senza aver mai sviluppato prima scompensi acuti di malattia [1]. L'elevata mortalità a cui questi pazienti vanno incontro, patognomica di questa sindrome clinica, ha fatto sì che si rendesse necessaria una nuova rivisitazione del concetto di stadi prognostici della cirrosi, così da renderli più coerenti con le recenti scoperte. Per questo motivo è



Cirrosi Compensata

Cirrosi Scompensata

Cirrosi Terminale

**Figura 5.** La più recente rappresentazione della teoria degli stadi prognostici [42]

stata quindi formulata una nuova ipotesi di suddivisione per stadi. Secondo questa più recente teoria, si possono individuare tre stadi fondamentali: il primo stadio, quello di cirrosi compensata, un secondo stadio costituito dalla cirrosi scompensata e un terzo

stadio, definito come “End State” (stadio terminale della cirrosi) [42]. Nell’ambito di questi tre stadi cardine, il paziente cirrotico può trovarsi in delle condizioni intermedie, che prendono il nome di stati. Un paziente con una cirrosi compensata, quindi, può trovarsi in uno stato 0 quando non presenta ipertensione portale clinicamente significativa, nello stato 1 quando la pressione portale diventa clinicamente significativa e in uno stato 2 alla comparsa delle varici esofagee. Un paziente che presenta cirrosi scompensata invece può ritrovarsi nello stato 3 qualora si verificasse un episodio di sanguinamento gastrointestinale, allo stato 4 nel momento in cui sviluppa la prima complicanza diversa dal sanguinamento e allo stato 5 nel momento della comparsa di un qualsiasi secondo episodio di scompenso. Lo stadio terminale non è invece caratterizzato da stati intermedi, ma raccoglie al suo interno tutte quelle complicanze che comportano un aumento esponenziale del rischio di morte nel paziente cirrotico (ad esempio ascite refrattaria, infezioni batteriche, insufficienza renale, ACLF). Gli stati così descritti sono associati ad una mortalità a 2 anni progressivamente crescente; essa è nulla per gli stati 0 e 1, del 5% nello stato 2, del 20% nello stato 3, del 24% nello stato 4, compresa tra il 50 e il 78% nello stato 5 e sicuramente superiore al 50% a un anno (ma che può raggiungere anche il

97%) nello stadio terminale. La rappresentazione schematica di questo sistema è illustrata in Figura 5. Da questo studio si evince inoltre che i pazienti con cirrosi compensata sembrano avere un rischio del 26% a 5 anni di passare allo stadio di cirrosi scompensata e del 3% a 5 anni di passare direttamente allo stadio terminale. Per quanto riguarda i pazienti con cirrosi scompensata, invece, il rischio a 5 anni di peggiorare fino allo stadio terminale è pari al 72%. A 20 anni dalla diagnosi di cirrosi, il 40% dei pazienti risulta deceduto dopo aver sviluppato almeno un episodio di scompenso, un 15% circa è deceduto senza scompensi precedenti, una percentuale inferiore al 10% presenta una cirrosi scompensata mentre il 35% dei pazienti è vivo e ancora in uno stadio di compenso [42].

Il sistema a stadi prognostici della cirrosi, nonostante non sia un modello validato nella pratica clinica, è tuttavia un indicatore del peso che le complicanze della cirrosi hanno sulla sopravvivenza di questi pazienti. È quindi evidente che la gestione del paziente cirrotico passi necessariamente per la prevenzione delle complicanze, e per un ottimale trattamento quando esse si presentano.

### **1.3 Il trattamento della cirrosi epatica: dalla gestione dello scompenso acuto ai *disease modifying agents***

La gestione del paziente cirrotico rappresenta una sfida su più fronti. Per molti anni infatti, la cirrosi epatica ha rappresentato un punto di non ritorno nel decorso clinico dei pazienti a cui veniva posta questa diagnosi. Questo è dovuto in gran parte al fatto che l'unico trattamento risolutivo della patologia è stato per anni, e per molti aspetti è tuttora, il trapianto di fegato. Per molti clinici, e per ancora più pazienti, la cirrosi epatica rappresenta una malattia terminale, su cui pochi interventi sono concessi e molto spesso non sono risolutivi. Le inestimabili conoscenze acquisite negli ultimi anni sui meccanismi di scompenso della cirrosi e i grandi passi avanti nella sua terapia eziologica, tuttavia, hanno consentito di ampliare di molto le armi a disposizione del clinico nella gestione del paziente cirrotico. Questa spinta è stata inoltre vivificata dalle osservazioni relative alla possibile reversibilità della fibrosi epatica, come appare evidente in quei pazienti in cui la causa della cirrosi viene eliminata [43].

Attualmente la cura dei pazienti con cirrosi si basa quindi su tre concetti fondamentali: la prevenzione delle complicanze, il loro eventuale trattamento una volta sviluppate e il trattamento della causa scatenante la patologia.

La prevenzione delle complicanze è un argomento concettualmente complesso, perché si basa su due presupposti complementari ma molto diversi in termini prognostici. Da un lato c'è la necessità di prevenire il primo episodio di scompenso in pazienti con cirrosi compensata, mentre dall'altro il tentativo di prevenire eventuali nuovi episodi di scompenso in quei pazienti in cui la diagnosi di cirrosi coincide anche con il primo episodio di scompenso. Le osservazioni sugli stadi prognostici della malattia epatica descritte nei paragrafi precedenti ci fanno intendere come questi due obiettivi siano gravati da una mortalità ben differente a breve e medio termine, e questa differenza in termini prognostici spesso si riflette sulla gestione stessa del paziente.

Le attuali strategie per la prevenzione e il trattamento dello scompenso acuto e dell'insufficienza d'organo si basano su misure specifiche per ciascuna complicanza, la disamina approfondita delle quali esula dagli obiettivi di questa trattazione, ma che sono descritte con estrema chiarezza e completezza nelle più recenti linee guida sull'argomento [44]. Tuttavia è importante osservare come il significato alla base di queste decisioni terapeutiche è sempre volto al miglioramento e alla gestione dell'infiammazione sistemica e dell'ipertensione portale e alle sue conseguenze dirette già descritte in precedenza, come l'ipovolemia efficace e le alterazioni emodinamiche a carico del distretto renale. In tal senso, la gestione dello scompenso ascitico passa necessariamente non solo per la terapia diuretica, così come indicato nelle linee guida sull'argomento [44], ma nella prevenzione della

disfunzione circolatoria secondaria a paracentesi e nella prevenzione di ulteriori complicanze come la PBS e la HRS-AKI. Allo stesso modo, la gestione del sanguinamento GI non trova la sua completezza nel trattamento del sanguinamento acuto (mediante quindi l'utilizzo di terlipressina ed eventuali procedure endoscopiche) ma attraverso la terapia profilattica con betabloccanti non selettivi, che agiscono anche in questo contesto direttamente sui meccanismi responsabili dell'ipertensione portale, riducendo il flusso a livello del distretto splancnico. Allo stesso modo, sia la terapia che la prevenzione degli episodi di encefalopatia epatica passa necessariamente per la riduzione del rischio di sovrappopolazione batterica a livello intestinale e di traslocazione batterica nel flusso sanguigno. Anche l'utilizzo di sistemi come lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) ha alla base della sua efficacia nella gestione delle varici esofagee e dell'ascite la riduzione della pressione portale.

Tuttavia, è ormai opinione comune che l'obiettivo futuro nella gestione della cirrosi debba andare oltre il miglioramento dei trattamenti già consolidati e diretti alla gestione diretta della complicanza specifica per puntare a strumenti che possano portare a una gestione più completa della malattia. Le terapie sopra riportate hanno un peso solo marginale sulla storia naturale della cirrosi del paziente. Si è quindi sempre più alla ricerca di un approccio diverso, con l'obiettivo di poter modificare tramite l'utilizzo di nuove strategie terapeutiche la storia naturale della malattia, prevenendo così insufficienze d'organo, ACLF, complicanze della cirrosi con miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita del paziente [45]. Si è quindi alla ricerca di cosiddetti agenti che possano modificare il decorso della malattia (*disease modifying agents*, DMA) in termini in primo luogo di sopravvivenza, ma anche la qualità di vita, le ospedalizzazioni, il rapporto costo-effetto del trattamento stesso.

Per essere definito come tale, un DMA dovrebbe rispettare le seguenti caratteristiche:

- a) Essere in grado di modificare il decorso della cirrosi scompensata
- b) La sua efficacia deve essere dimostrata da trial clinici randomizzati controllati che abbiano la sopravvivenza come obiettivo primario dello studio (o quantomeno che indaghino l'incidenza di ACLF o delle complicanze della cirrosi)
- c) Deve essere efficace in popolazioni ben definite (sottogruppi di pazienti cirrotici per i quali un agente possa essere efficace o più efficace che per altri)
- d) Avere un impatto positivo sul carico globale della malattia
- e) Devono esistere dei parametri che stabiliscano quando l'agente debba essere sospeso temporaneamente o definitivamente
- f) Deve essere utilizzabile nella pratica clinica quotidiana
- g) Deve essere capace di migliorare la qualità della vita dei pazienti

- h) Deve essere conveniente per la spesa pubblica
- i) Deve essere sicuro e ben tollerato [46].

Tra tutte le varie opzioni terapeutiche disponibili, il trattamento eziologico della cirrosi, ovvero la possibilità di eliminare in maniera definitiva la causa prima dei meccanismi di danno che portano allo sviluppo della fibrosi epatica e delle relative conseguenze, ha sulla carta tutte le caratteristiche necessarie per essere considerato come un DMA. Questo concetto vale non solo per le terapie farmacologiche ma anche per le misure relative allo stile di vita, come l'astinenza dalle bevande alcoliche nella cirrosi esotossica, la dieta e l'esercizio fisico nei pazienti con steatoepatite non alcolica, che hanno dimostrato di ridurre i livelli di pressione portale e, quindi, il tasso di complicanze della cirrosi [47-48].

L'evidenza più significativa dell'effetto della terapia eziologica sulla storia naturale della cirrosi è sicuramente legata ai dati ottenuti dall'introduzione dei *direct antiviral agents* (DAAs) per l'eradicazione dell'infezione HCV. I pazienti che ottengono una risposta virologica sostenuta, infatti, mostrano un miglioramento dei livelli di fibrosi epatica misurata tramite elastometria epatica [49]; la riduzione del grado di fibrosi tuttavia non sempre correla con una riduzione dell'HVPG o con un miglioramento della funzionalità epatica [50-51]. Il livello di successo nel miglioramento della qualità di vita e nella riduzione delle complicanze sembra essere correlato con gli score prognostici (e in particolare con il valore di MELD) presenti al momento dell'inizio del ciclo di terapia antivirale [51]. Anche l'introduzione degli analoghi nucleos(t)idici per la cura dell'infezione HBV ha notevolmente modificato il decorso naturale della patologia epatica nei pazienti in trattamento, con un miglioramento significativo della funzionalità epatica e un aumento della sopravvivenza nei pazienti con cirrosi scompensata [52].

Per tutte le altre cause di cirrosi la ricerca di un trattamento eziologico efficace è ancora lontana dalla conclusione e soprattutto non è ancora stato evidenziato un rapporto diretto tra le terapie attualmente in uso e la prevenzione delle complicanze della malattia epatica.

Accanto ai trattamenti eziologici, un grande interesse al momento è presente nei confronti della possibilità di agire direttamente sui meccanismi fisiopatogenetici della malattia. In questo senso, l'interesse scientifico maggiore è volto allo sfruttamento di principi attivi già esistenti e già approvati per altre patologie per reindirizzarli verso alcuni dei meccanismi responsabili dello sviluppo delle complicanze della cirrosi. Questo concetto è molto importante sia in termini di tempo che di economia, perché la valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia di una molecola già esistente sul mercato è sicuramente più rapida ed economica e probabilmente più sicura della sintesi e sperimentazione di nuove molecole (per le quali sarebbero necessarie tutte le fasi classiche della sperimentazione farmacologica).

Allo stato attuale, le sostanze già in commercio sulle quali ci sono già delle evidenze iniziali riguardo al possibile ruolo di modificatori della storia clinica della cirrosi sono l'albumina umana, le statine (in particolare la simvastatina) e gli antibiotici non assorbibili dal tratto intestinale (norfloxacina e rifaximina).

L'utilizzo dell'albumina umana è già ampiamente validato nei pazienti cirrotici per quanto riguarda il suo utilizzo nell'espansione volemica nella riduzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi e nel trattamento di PBS e HRS-AKI in associazione con terlipressina o altri vasocostrittori [44]. Al di là delle sue proprietà oncotiche, l'albumina ha dimostrato un ruolo fondamentale nella regolazione di diversi altri meccanismi fisiopatologici di scompenso della cirrosi, grazie alla sua funzione di proteina di legame di sostanze endogene ed esogene ed alle sue proprietà antiossidanti e di modulatrice dell'infiammazione e della risposta immunitaria [53]. Allo stato attuale, esistono tre trial clinici randomizzati controllati che indagano il ruolo dell'albumina umana come DMA nella cirrosi epatica. Lo studio ANSWER, in cui sono stati arruolati pazienti cirrotici con ascite di grado 2 o 3 non complicata a cui veniva somministrata albumina umana 20% per un totale di 40g due volte la settimana per le prime due settimane e successivamente 40g settimanali per un periodo massimo di 18 mesi, ha dimostrato che i pazienti trattati con albumina presentavano una sopravvivenza a breve-medio termine significativamente maggiore dei pazienti in terapia standard, con una riduzione del tasso di complicanze gravi, delle ospedalizzazioni e un miglioramento della qualità di vita [54]. I risultati di questo studio sono tuttavia stati messi in discussione dallo studio MACHT, in cui venivano confrontati gli outcome clinici di pazienti cirrotici con ascite in lista per trapianto di fegato a cui venivano somministrati midodrina (15-30 mg al giorno) e albumina umana 20% (40g ogni 15 giorni) oppure placebo per un periodo massimo di un anno oppure fino al trapianto o all'esclusione dalla lista d'attesa. In questo studio non si sono evidenziate differenze significative in termini di sopravvivenza tra i pazienti in terapia standard rispetto ai pazienti supplementati con albumina [55]. Infine, lo studio ATTIRE ha valutato l'efficacia dell'infusione di albumina umana quotidiana per 14 giorni consecutivi in pazienti ospedalizzati per uno scompenso acuto, senza evidenziare differenze rispetto ai pazienti sottoposti a terapia standard in termini di mortalità, sviluppo di infezioni batteriche e disfunzione renale [56]. I risultati discordanti di questi tre studi possono in parte essere spiegati dalle differenze metodologiche con cui sono stati condotti: sono infatti studi in cui vengono valutati pazienti in fasi diverse di gravità della loro malattia epatica a cui viene supplementata albumina umana in quantità e secondo tempistiche differenti. È possibile tuttavia trarre delle conclusioni unitarie mettendo insieme osservazioni tratte da tutti e tre gli studi: in primo luogo, l'albumina non sembra svolgere il suo ruolo di DMA nei pazienti con stadi di malattia più avanzata o in un setting di AD. Inoltre, è possibile che l'effetto positivo della somministrazione di albumina umana passi anche

per la concentrazione effettiva ottenuta a livello ematico nei pazienti supplementati, come supposto a partire dai dati di una analisi post hoc eseguita sui dati dello studio ANSWER, secondo cui il miglioramento in termini di sopravvivenza era più evidente nei pazienti che avevano il miglior incremento di albumina sierica nel tempo, in particolare nei pazienti che superavano una concentrazione pari a 40 g/l [57]. Pur con dei presupposti promettenti, ulteriori trial clinici sono necessari (ed alcuni sono al momento in corso) per confermare definitivamente il ruolo di DMA dell'albumina umana.

Per quanto riguarda le statine, il loro possibile ruolo nella modulazione dei meccanismi di scompenso della cirrosi epatica passerebbe per la riduzione della produzione di NO e quindi delle resistenze vascolari a livello splancnico, che si traduce in una riduzione significativa della HVPG e della funzione epatica [58-59]. Allo stato attuale, un trial clinico ha valutato l'efficacia del trattamento con simvastatina 40 mg vs placebo associati al trattamento standard nei pazienti cirrotici con recente sanguinamento da varici esofagee. I pazienti trattati con simvastatina, pur non mostrando una significativa riduzione della frequenza di episodi di recidiva di sanguinamento, sono stati gravati da una mortalità significativamente minore [60]. Attualmente sono in corso diversi trial clinici (condotti sia utilizzando simvastatina che atorvastatina) con l'obiettivo di valutare l'effettiva efficacia in termini non solo di mortalità e di riduzione delle complicanze ma anche di sicurezza.

L'utilizzo della norfloxacin nei pazienti cirrotici è attualmente indicato nella profilassi primaria della PBS nei pazienti con ascite ad alto rischio (Punteggio Child-Pugh  $\geq 9$  e livello di bilirubina sierica  $\geq 3$  mg/dl, compromissione della funzionalità renale, iponatriemia e proteine del liquido ascitico inferiori a 15 g/L) e per la prevenzione delle recidive di PBS [44]. La ridotta assorbibilità dal lume intestinale lo rende un farmaco sulla carta efficace nella riduzione della traslocazione batterica. Gli studi condotti in tal senso tuttavia non mostrano differenze significative in termini di mortalità rispetto ai pazienti cirrotici trattati con placebo [61]. Inoltre, la letteratura attualmente esistente fornisce dati contrastanti sul numero di infezioni da batteri multiresistenti nei pazienti cirrotici posti lungamente in terapia profilattica con norfloxacin [62].

Dati più incoraggianti in termini di sviluppo di resistenze arrivano invece dagli studi sulla rifaximina, attualmente usata nei pazienti cirrotici per la prevenzione delle recidive di encefalopatia epatica [44]. Pur esistendo dati sull'effetto benefico dell'uso della rifaximina sull'omeostasi intestinale e sulla riequilibrio della flora batterica residente [63], al momento non esistono dati certi sull'impatto del suo utilizzo sulla mortalità o sullo sviluppo di complicanze (escludendo il già citato ruolo nella prevenzione delle recidive di encefalopatia) nei pazienti cirrotici. Il potenziale ruolo della rifaximina è attualmente in fase di studio in combinazione al trattamento con simvastatina in un trial clinico randomizzato controllato vs placebo (studio LiverHope).



A fianco ai trattamenti farmacologici già esistenti e di cui si sta ridefinendo il ruolo nell'ottica di un possibile beneficio nei pazienti cirrotici, altri strumenti sono in fase di valutazione con lo stesso obiettivo.

Oltre ai sistemi e trattamenti (artificiali e non) basati sull'assistenza extracorporea in fase di valutazione (ad es. il Dialive, che svolge le sue funzioni tramite un doppio sistema di filtrazione extracorporea e di supplementazione di albumina umana o il plasma exchange associato alla supplementazione di albumina), nuove molecole sono attualmente in fase di studio. Tra di esse, le più promettenti al momento sembrano essere quelle progettate per agire sulla regolazione della risposta infiammatoria. In particolare, studi clinici sono in fase di realizzazione per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia di un farmaco a base di microsfere di carbonio pensato per assorbire la concentrazione di lipopolisaccaride e altri PAMPs (studio CARBALIVE), così come molecole che interagiscano nella cascata recettoriale di TLR-4, bloccando la cascata proinfiammatoria conseguente.

Lo sviluppo di nuovi DMA passa infine dagli studi di -omica; in particolare è attualmente in fase di realizzazione un progetto (DECISION) nel quale le tecnologie legate alle varie discipline biomolecolari attualmente in uso vengono utilizzate congiuntamente sfruttando i dati clinici e bioumorali di un campione molto ampio di pazienti (oltre 2500) ricoverati per AD e/o ACLF con l'obiettivo di identificare una possibile terapia combinata comprendente 2-3 farmaci diversi di cui valutare l'efficacia mediante successivi trial clinici [46].

Pur avendo ancora poche certezze tra i dati già disponibili, l'identificazione di DMA sembra essere uno strumento destinato a cambiare non solo la storia clinica della malattia e dei pazienti, ma anche l'epatologia stessa. Certamente l'individuazione di nuove conoscenze relative ai meccanismi di danno epatico e dello sviluppo di complicanze hanno dato una spinta a questo tipo di approccio. L'identificazione di diversi possibili decorsi clinici nei pazienti cirrotici che sviluppano AD, la cui trattazione avverrà nel prossimo paragrafo, consentirà verosimilmente di individuare nuove possibili traiettorie di danno epatico al fine di ottimizzare ancora di più la terapia.

## 1.4 Nuove traiettorie nel decorso clinico della cirrosi scompensata

Il ruolo degli studi CANONIC e PREDICT nel identificare nuovi possibili meccanismi fisiopatologici correlati allo sviluppo di scompensi acuti della malattia epatica è stato descritto precedentemente. Il peso che queste scoperte hanno avuto sulla gestione clinica di questi pazienti non è ancora stato trattato, ma è sicuramente un punto fondamentale nella comprensione della storia naturale della malattia epatica. Entrambi gli studi fondano la base delle loro scoperte sul concetto di Acute Decompensation (AD), che è definita come lo sviluppo di almeno uno degli scompensi maggiori della cirrosi (ovvero ascite, encefalopatia epatica, infezioni batteriche, sanguinamento gastrointestinale) tale da determinarne il ricovero ospedaliero.

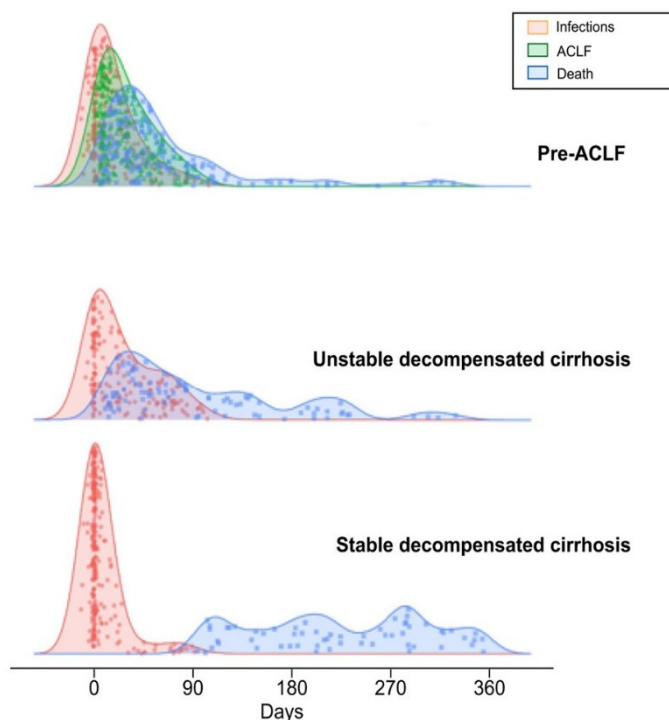
Nello studio CANONIC sono stati analizzati i dati relativi a 1343 pazienti cirrotici ricoverati per AD, al fine di valutare la prevalenza dell'ACLF in questi pazienti [1]. Secondo i risultati ottenuti, è risultato per la prima volta evidente come ACLF sia una sindrome distinta dall'AD e caratterizzata da caratteristiche a sé stanti. L'ACLF, infatti, non appare essere un evento che si sviluppa a partire da un'AD nella metà dei casi, ed è associato ad una significativa alterazione della risposta infiammatoria sistemica (evidenziata tramite l'aumento della conta leucocitaria e della PCR).

Per quanto riguarda lo studio PREDICT, sono stati osservati prospetticamente 1273 pazienti cirrotici ricoverati per AD, analizzandone le caratteristiche cliniche dei 90 giorni precedenti e seguendoli per 90 giorni dopo l'evento indice [36]. Pur ricercando specificatamente informazioni sui pazienti con ACLF, lo studio PREDICT ha in realtà messo in luce interessanti e nuovi concetti relativi ad AD e al suo decorso clinico. Nello specifico, i pazienti che sviluppavano AD ma non ACLF sembravano seguire tre percorsi distinti durante i 90 giorni successivi:

- a) un gruppo di pazienti sviluppava un ACLF nei 90 giorni successivi all'AD; il decorso di questi pazienti è stato definito pre-ACLF ed è caratterizzato da una mortalità del 67%;
- b) un gruppo di pazienti in seguito alla dimissione dopo l'episodio di AD veniva sottoposto a uno o più ricoveri per ulteriori AD; per il decorso di questi pazienti è stato coniato il termine unstable decompensated cirrhosis (UDC), che risulta caratterizzato da una mortalità a breve termine del 35%;
- c) un altro gruppo di pazienti non presentava ulteriori complicanze durante il successivo follow up; il decorso clinico di questi soggetti è stato definito come stable decompensated cirrhosis (SDC) ed è caratterizzato da una mortalità a un anno del 9%.

Il decorso clinico nei 90 giorni successivi all'episodio di AD nei pazienti senza ACLF all'inclusione è illustrato in Figura 6.

Nei pazienti con AD che non sviluppavano ACLF, la prevalenza di eventi precipitanti (es infezioni batteriche dimostrate, grave epatite alcolica) e il numero di questi eventi all'inclusione era più alta



**Figura 6.** Possibili traiettorie prognostiche dopo lo sviluppo di AD [36]

inclusi nello studio, oltre che, in misura variabile, livelli alterati di altri indici di infiammazione sistemica come TNF $\alpha$ , IL-8, IL-10, IL-1RA e PCR. Inoltre, nei pazienti con AD la concentrazione degli indici di infiammazione risultava crescente a seconda della gravità della malattia, passando dal livello più basso (ancorché alterato) nei pazienti con SDC a quello più elevato nei pazienti con pre-ACLF [38]. Al ruolo dell'infiammazione sistemica si associa quello dell'ipertensione portale, che viene in realtà peggiorato dall'alterazione emodinamica dovuta allo squilibrio in circolo di sostanze proinfiammatorie.

L'individuazione di questi decorsi differenziati nei soggetti con AD, insieme all'esperienza clinica degli autori e ad altri concetti derivati da studi su altre malattie associate a infiammazione sistemica e insufficienza multiorgano ha portato i membri dell'European Foundation for the Study of Liver Failure (EF-Clif) a proporre una nuova ipotesi relativa alla storia naturale dei pazienti che sviluppano AD.

Secondo questa proposta:

1. Il termine AD dovrebbe essere usato per definire lo sviluppo acuto di una o più delle maggiori complicanze della cirrosi. Per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici che portano allo sviluppo dell'AD, l'ipotesi dell'infiammazione sistemica propone che l'AD sia un'entità clinica specifica e che

nei pazienti con Pre-ACLF rispetto ai pazienti con UDC e SDC. Al contrario, non sono state riscontrate differenze nella prevalenza di precipitanti tra pazienti con UDC o SDC.

Questi dati suggeriscono l'estrema importanza dei precipitanti nel determinare il decorso clinico e la prognosi dei pazienti con AD.

Lo studio PREDICT, tuttavia, fornisce anche ulteriori dati sulla determinazione del ruolo dell'infiammazione sistemica nello sviluppo di AD. Infatti, sono stati riscontrati valori elevati di livelli plasmatici di IL-6 nel 97% dei pazienti

tutte le principali complicanze, inclusi i fallimenti del sistema d'organo, condividano un meccanismo fisiopatologico comune.

2. L'infiammazione sistemica è il motore principale della progressione dalla cirrosi compensata a quella scompensata nonché dello sviluppo di nuove AD durante il decorso clinico della malattia scompensata.

3. Una volta che si sviluppa il primo episodio di AD, l'infiammazione sistemica segue un decorso cronico, con episodi transitori di riattivazione dovuti a precipitanti proinfiammatori identificabili, o a burst di traslocazione di batteri intestinali vivi o di loro metaboliti. I ripetuti episodi di AD durante il decorso clinico della cirrosi scompensata si sviluppano nell'ambito di queste riattivazioni del sistema immunitario.

4. L'ACLF è l'espressione estrema di una grave infiammazione sistemica ed è associata a un rischio molto elevato di mortalità a breve termine. Quando l'infiammazione sistemica progredisce rapidamente, si sviluppano contemporaneamente sia i classici scompensi maggiori della malattia epatica che le possibili diverse insufficienze d'organo. In questo contesto si sviluppa la forma clinica definita dallo studio PREDICT come AD-ACLF che, a seconda dell'intensità della reazione infiammatoria, può evolvere in ACLF-1, ACLF-2 o ACLF-3. Se la progressione dell'infiammazione sistemica è più lenta, si sviluppa dapprima l'AD, mentre l'ACLF si manifesta successivamente, con una latenza che può andare da alcuni giorni ad alcune settimane. Al momento non ci sono fattori predittivi che identifichino i pazienti con AD che svilupperanno ACLF dai pazienti che poi avranno un decorso caratterizzato da UDC o SDC. Una volta che l'ACLF si sviluppa, il decorso clinico di un paziente dipende fondamentalmente dall'evoluzione dell'infiammazione sistemica.

5. Il decorso clinico dei pazienti con AD associata a infiammazione sistemica di intensità minore dipende dal grado di ipertensione portale. I pazienti con ipertensione portale grave sviluppano frequentemente un decorso clinico instabile (UDC), che richiede frequenti ricoveri ospedalieri e una significativa mortalità a breve e lungo termine. Al contrario, se l'ipertensione portale è moderata, l'infiammazione sistemica migliora dopo l'episodio di AD, i pazienti sviluppano un decorso benigno stabile (SDC) e la mortalità a lungo termine è bassa.

6. L'effetto di ritorno allo stato di compenso che hanno dimostrato avere alcuni trattamenti eziologici che si rivelano efficaci (ad es. un trattamento antivirale o un'astinenza prolungata dall'alcol) porta a una riduzione del rischio di nuove AD migliorando la funzionalità del fegato malato, e riducendo così l'effetto dell'infiammazione sistemica.

7. L'infiammazione sistemica agisce causando le insufficienze d'organo tramite tre meccanismi: agisce in sinergia con meccanismi organo-specifici (ad es. iperammoniemia nell'encefalopatia epatica, ipertensione portale nell'emorragia da varici ed efficace ipovolemia in ascite), crea un danno a livello

della risposta immunitaria (danno del glicocalice endoteliale, migrazione di cellule infiammatorie e danno tissutale diretto da mediatori citotossici) e peggiora la disregolazione metabolica già comunemente presente nel paziente cirrotico. Le risposte infiammatorie sistemiche sono processi energeticamente costosi che richiedono la riallocazione dei nutrienti per il sistema immunitario. Pertanto, l'immunità compete con altri programmi di mantenimento (compresa l'omeostasi della funzione degli organi periferici). L'ipotesi dell'infiammazione sistemica postula che l'attivazione immunitaria nell'AD provoca un compromesso energetico con i meccanismi dell'omeostasi della funzione d'organo, con conseguente ipometabolismo degli organi periferici e disfunzione d'organo (AD senza ACLF) o insufficienza d'organo (AD-ACLF).

8. L'ipotesi dell'infiammazione sistemica e i tradizionali meccanismi organo-specifici dell'AD (ipertensione portale, volume sanguigno arterioso effettivo e iperammoniemia) non si escludono a vicenda, ma piuttosto sono complementari, poiché possono agire sinergicamente nello sviluppo di ascite, HRS, encefalopatia e emorragia gastrointestinale. L'ipotesi dell'infiammazione sistemica offre una spiegazione razionale per lo sviluppo della disfunzione/insufficienza multiorgano che caratterizza la cirrosi scompensata [38].

## 1.5 Stato dell'arte e obiettivi dello studio

La definizione di AD e il ruolo dell'inflammation sistemica nel suo sviluppo ha gettato le basi per una comprensione ancora più approfondita dei meccanismi di scompenso nei pazienti con cirrosi epatica. La definizione delle tre possibili traiettorie prognostiche dei pazienti con AD derivata dalle osservazioni dello studio PREDICT (Pre-ACLF, UDC, SDC) ha ampliato ancora di più questa nuova possibile fonte di conoscenza della storia naturale della cirrosi. Una recente *expert opinion* ha tuttavia evidenziato alcuni punti fondamentali che necessitano ancora di essere esplicitati nella definizione della cirrosi scompensata [64]. In particolare, è stato evidenziato come l'attuale concetto di AD si basi essenzialmente sulla rapidità di insorgenza della complicanza in questione (le osservazioni sopra riportate si basano infatti su pazienti ricoverati per scompenso acuto della cirrosi epatica). Tuttavia, è ben noto come esistano pazienti in cui lo scompenso si sviluppa in modo progressivo, come nel caso della formazione di ascite lenta e progressiva o una lieve encefalopatia epatica di grado 1 o 2. Queste osservazioni rappresentano delle realtà viste molto frequentemente in contesti specialistici ambulatoriali, dove le complicanze della cirrosi vengono spesso gestite autonomamente, senza ricorrere ad un ricovero ospedaliero urgente ma solo a rivalutazioni frequenti, talvolta associate ad accessi presso servizi di Day Hospital. In questo recente lavoro, questo sviluppo lento e progressivo delle complicanze della cirrosi viene definito *Non acute decompensation* (NAD) [64]. Gli autori teorizzano quindi due possibili pattern di sviluppo della cirrosi scompensata:

- 1) L'AD, definita come lo sviluppo di ascite di primo grado o ricorrente di grado 2 o 3 in meno di due settimane, primo o ricorrente episodio di encefalopatia epatica acuta in pazienti con precedente stato cognitivo normale, un sanguinamento gastrointestinale acuto o qualsiasi tipo di infezione batterica acuta
- 2) La NAD, caratterizzata da lenta e progressiva formazione di ascite, lieve encefalopatia epatica di grado 1 o 2 o ittero progressivo in cirrosi non colestatica.

Al momento attuale, tuttavia, che AD e NAD rappresentino due modelli differenti di cirrosi scompensata è solamente una supposizione di un gruppo di esperti epatologi e non risulta suffragata da alcun dato scientifico in merito ma solamente dall'esperienza clinica. Allo stesso modo, non esistono informazioni riguardo al significato prognostico della NAD in termini di rischio di mortalità o sviluppo di ulteriori complicanze (siano esse nuove NAD o AD), e se questo rischio sia differente rispetto a quello dei pazienti con AD.

Per questo motivo, l'obiettivo di questo studio è quindi quello di valutare l'incidenza di questi due patterns di scompenso della cirrosi epatica in un gruppo di pazienti cirrotici ambulatoriali. Ulteriori

obiettivi di questo studio sono la valutazione del rischio di mortalità e di sviluppo di complicanze nei pazienti con NAD e il confronto di questi outcome con quelli di pazienti con AD.

## MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati arruolati tutti i pazienti ambulatoriali afferenti al “Care Management Program” [65] della Clinica Medica V dell’Azienda Ospedale Università di Padova valutati per la prima volta tra il Gennaio 2003 e il Gennaio 2021 che rispettassero i seguenti criteri d’inclusione:

- a) Età maggiore di 18 anni
- b) Cirrosi epatica diagnosticata tramite esame istologico su biopsia oppure mediante l’evidenza di dati clinici, biumorali o strumentali (endoscopici, ecografici o di *stiffness* misurata tramite elastometria epatica)
- c) Capacità di fornire un consenso informato all’utilizzo dei propri dati per scopi di ricerca clinica.

Sono stati invece esclusi dallo studio i pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche:

- a) Diagnosi nota di epatocarcinoma (HCC) o di altra neoplasia al momento dell’inclusione
- b) Altre patologie ad origine extraepatica altamente invalidanti al momento dell’inclusione (ad es. scompenso cardiaco classe NYHA 3 o superiore)
- c) Recidiva di cirrosi su fegato trapiantato
- d) Rifiuto del paziente di fornire il proprio consenso all’utilizzo dei dati.

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino alla fine del periodo di osservazione (Agosto 2021) oppure fino alla morte o al trapianto di fegato.

Al momento dell’inclusione nello studio, per ogni paziente sono stati raccolti i dati demografici, clinici, così come i parametri vitali, i principali dati biumorali (comprendenti l’emocromo, gli indici di funzionalità epatica e renale, gli enzimi di citolisi epatica e di colestasi, la ionemia, il grado di infiammazione tramite determinazione della concentrazione di proteina C reattiva ematica). Sono stati quindi calcolati gli score prognostici quali il Model for End Stage Liver Disease (MELD), MELD-Na e il Child-Turcotte-Pugh score (CTP).

Per tutti i pazienti è stata disposta una valutazione mediante ecografia dell’addome superiore al momento dell’inclusione o entro i due mesi successivi. Durante il periodo di osservazione i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo ecografico addominale ogni sei mesi per lo screening dell’HCC, come indicato nelle linee guida in atto al momento dell’osservazione [66-67] e per la valutazione dell’eventuale comparsa di scompenso ascitico, trombosi portale o la valutazione di eventuali circoli collaterali porto-sistemici.

In tutti i pazienti è stata eseguita un’esofagogastroduodenoscopia (EGDS) entro i sei mesi successivi all’inclusione. Un’EGDS è stata successivamente ripetuta nei pazienti arruolati secondo le indicazioni temporali suggerite dalle linee guida esistenti al momento della valutazione [68-70]. I pazienti che



presentavano varici esofagee a medio-alto rischio di sanguinamento all'EGDS venivano sottoposti a terapia farmacologica profilattica primaria con beta-bloccanti non selettivi quando tollerati e/o procedura endoscopica di legatura delle varici esofagee secondo le linee guida disponibili [68-70].

I pazienti di età inferiore ai 70 anni che presentavano durante il follow up valori di MELD superiori a 15 o un HCC di dimensioni compatibili con i criteri di Milano [71] sono stati valutati ed, eventualmente, inseriti in lista per trapianto di fegato secondo le modalità e gli score esistenti al momento dell'osservazione [72-73].

L'eventuale comparsa di complicanze della cirrosi è stata registrata e suddette complicanze sono state trattate secondo le linee guida esistenti al momento della valutazione [70,74-76]. Come complicanze della cirrosi sono state considerate:

- a) Lo sviluppo di scompenso ascitico clinicamente rilevante, cioè di grado 2 o 3 secondo la definizione dell'International Club of Ascites (ICA) [77]
- b) Il sanguinamento GI da rottura di varici esofagee o comunque secondario a ipertensione portale
- c) L'encefalopatia conclamata, secondo la definizione basata sulla classificazione di West Haven [76].

Per gli obiettivi dello studio, sono stati definiti AD tutti quegli episodi di scompenso acuto che hanno determinato un ricovero ospedaliero urgente del paziente. L'evidenza (mediante riscontro anamnestico recente, obiettivo o strumentale) di uno qualsiasi degli scompensi precedentemente descritti durante un controllo ambulatoriale e conseguentemente trattato senza necessità di ricorrere a ricovero ospedaliero urgente è stato considerato come NAD. L'eventuale riscontro di peritonite batterica spontanea (PBS) o HRS-AKI in occasione di un ricovero ospedaliero sono stati considerati come AD, poiché determinanti un peggioramento della prognosi del paziente secondario alla presenza di versamento ascitico.

La variabile "trattamento eziologico efficace" è stata considerata come una terapia in grado di eliminare definitivamente o quantomeno controllare gli effetti dell'agente causale della malattia (ad es. una risposta virologica sostenuta dopo trattamento antivirale per i pazienti HCV, la non rilevabilità dell'HBV-DNA per i pazienti HBV in terapia con analoghi nucleos(t)idici, l'astinenza completa dalle bevande alcoliche ecc).

#### *Analisi statistica*

Le variabili continue sono state riportate come media e deviazione standard e comparate con il test t di Student o con ANOVA con confronto multiplo secondo test di Tukey (quando distribuite normalmente) o come mediana e range interquartile (IQR) e comparate con il test di Wilcoxon-Mann-

Whitney o di Kruskal-Wallis (quando distribuite non normalmente). Le variabili categoriche sono state riportate come proporzioni e comparate con il test Chi Quadro o il Test esatto di Fisher, qualora indicato.

Le curve di sopravvivenza sono state stimate con il metodo di Kaplan Meier e confrontate con il log-rank test. I pazienti trapiantati durante il follow up sono stati considerati censurati al momento del trapianto per l'analisi di sopravvivenza.

Per l'analisi dei predittori di sopravvivenza e di sviluppo di scompenso è stata utilizzata la regressione di Cox. Utilizzando le variabili risultate significative con una significatività statistica con  $p < 0.05$  all'analisi univariata si è quindi proceduto ad un'analisi multivariata con regressione di Cox. Sono stati così calcolati l'hazard ratio e l'intervallo di confidenza al 95%. Per evitare la multicollinearità, sono stati inclusi nell'analisi dei predittori gli score prognostici di malattia (MELD, CTP) e non i singoli parametri che li compongono.

Tutti i test sono stati eseguiti a 2 code e valori di  $p < 0.05$  sono stati considerati significativi. È stata utilizzata la correzione di Bonferroni in caso di comparazione di 3 o più gruppi ( $p < 0.025$  per confronti tra 3 gruppi e  $p < 0.01$  per confronti tra 4 gruppi). L'analisi statistica è stata eseguita con l'ausilio del software SPSS (versione 27.0; SPSS, Inc. Chicago, IL) per Windows.

## RISULTATI

### *Caratteristiche dei pazienti all'inclusione*

Nel periodo trascorso da Gennaio 2003 a Gennaio 2021, sono stati arruolati nello studio 749 pazienti ambulatoriali afferenti al Care Management Program della Clinica Medica V dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Le caratteristiche dei pazienti all'inclusione sono riportate nella Tabella 1. I pazienti sono risultati essere più frequentemente di sesso maschile, con un'età media di 56.9±11.5 anni e una cirrosi esotossica come eziologia prevalente. Quasi due terzi di essi (il 65.2%) avevano già presentato in passato un episodio di scompenso, anche se non è stato possibile definire se fosse un episodio di AD o NAD. Nel 53.7% dei casi si era trattato di uno scompenso ascitico, nel 19.0% dei casi di un episodio di HE e nel 16.0% dei casi di un sanguinamento GI. Il 59.9% dei pazienti arruolati presentava varici esofagee al momento dell'inclusione, e il 34.8% circoli collaterali addominali. Il 62.3% era in terapia con diuretici e il 45.4% con betabloccanti (non necessariamente non selettivi).

**Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti all'inclusione**

	<b>Pazienti (n=749)</b>
<b>Età (anni) – media (SD)</b>	56.9 (11.5)
<b>Sesso (M vs F) – n (%)</b>	521 (69.6)
<b>Eziologia – n (%)</b>	
HCV	272 (36.3)
HBV	112 (15.0)
Alcohol	344 (45.9)
NASH	122 (16.3)
Autoimmune/Colestatica	47 (6.3)
Altro	23 (3.1)
<b>MAP (mmHg) – media (SD)</b>	94.0 (11.6)
<b>FC (bpm) – media (SD)</b>	72.5 (11.8)
<b>CTP score – media (SD)</b>	7.3 (2.0)
<b>MELD score – media (SD)</b>	11.8 (4.5)
<b>Albumina sierica (g/l) - mediana (IQR)</b>	36.0 (31.7-39.7)
<b>Sodio (mmol/l) – media (SD)</b>	137.6 (5.3)
<b>Creatinina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	76.0 (64.3-91.0)
<b>GB (el/mm<sup>3</sup>) – mediana (IQR)</b>	12,400 (10,900-13,900)
<b>HB (g/dl) – mediana (IQR)</b>	12.4 (10.9-13.9)
<b>Bilirubina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	22.7 (13.2-42.4)

<b>PCR (mg/dl) – mediana (IQR)</b>	6.8 (3.2-14.1)
<b>BMI (kg/m2) –mediana (IQR)</b>	25.9 (23.3-29.0)
<b>Precedenti Scompensi (sì vs no) – n (%)</b>	488 (65.2%)
<b>Tipo di Scompenso – n (%)</b>	
Ascite	402 (53.7)
Sanguinamento GI	120 (16.0)
HE	142 (19.0)
<b>Diabete (sì vs no) – n (%)</b>	197 (26.3%)
<b>Varici all’inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	449 (59.9)
<b>Circoli collaterali (sì vs no) – n (%)</b>	233 (34.8)
<b>Localizzazione dei circoli – n (%)</b>	
Splenorenali	63 (8.4)
Splenoretroperitoneali	68 (9.1)
Vena Paraombelicale	91 (12.1)
Epigastrici	9 (1.2)
Altro	2 (0.3)
<b>Diuretici all’inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	467 (62.3)
<b>Betabloccanti all’inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	340 (45.4)

**Legenda:** SD, deviazione standard; M, maschio; F, femmina; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH, steatoepatite non-alcoolica; MAP, pressione arteriosa media; FC, frequenza cardiaca; CTP, Child Turcotte Pugh; MELD, Model for End stage Liver Disease; IQR, range interquartile; GB, globuli bianchi; HB, emoglobina; BMI, indice di massa corporea.

#### *Sviluppo e pattern di scompenso della cirrosi*

Durante il periodo di osservazione, 379 pazienti (50.6%) non hanno sviluppato alcun episodio di scompenso, 203 pazienti (27.1%) almeno un episodio di NAD (144 ascite, 57 HE, 2 sanguinamento gastrointestinale) e 290 pazienti (38.7%) almeno un episodio di AD (107 ascite, 128 HE, 55 sanguinamento gastrointestinale). Per quanto riguarda il primo episodio di scompenso avvenuto nel corso del follow up, per 163 (21.8%) pazienti è avvenuto mediante NAD mentre per 207 (27.6%) mediante AD. Tra i 379 pazienti che non hanno sviluppato scompensi durante il follow up, 188 (49.6%) avevano avuto uno scompenso prima dell’inclusione, così come 129 dei 163 pazienti che hanno sviluppato NAD come primo scompenso (79.1%) e 168 dei 207 pazienti che hanno sviluppato AD come primo scompenso (81.2%),  $p < 0.001$ .

Tra i 163 pazienti che hanno avuto un primo episodio di NAD, 120 (73.6%) hanno sviluppato ascite, 41 (25.2%) HE, 2 (1.2%) sanguinamento gastrointestinale. Tra i 207 pazienti che hanno avuto un’AD come prima forma di scompenso, 77 (37.2%) hanno avuto ascite, 87 (42.0%) HE e 43 (20.8%) un

sanguinamento GI. Tra i 163 pazienti con NAD, nel corso del successivo follow up 83 (50.9%) hanno sviluppato un'AD.

Le caratteristiche cliniche e gli esami di laboratorio all'inclusione dei pazienti suddivisi secondo il pattern di scompenso sono riportate in Tabella 2. Dal confronto generale dei dati è emersa una differenza significativa nei tre gruppi in termini di frequenza di sesso maschile (maggiore negli AD), pressione arteriosa media (MAP, minore negli AD), score prognostici di malattia (CTP e MELD) e loro componenti, conta leucocitaria, emoglobina sierica, PCR, indice di massa corporea, frequenza di precedenti episodi di scompenso e di varici esofagee, così come dell'assunzione di terapia diuretica o con betabloccanti o risoluzione dell'agente eziologico responsabile della cirrosi epatica. Dal confronto diretto tra coppie, i pazienti con AD presentavano una MAP inferiore e score prognostici di malattia peggiori rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato alcuno scompenso. I pazienti con NAD presentavano inoltre peggiori score prognostici e minore concentrazione di sodio dei pazienti che non avevano successivamente sviluppato scompensi.

**Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti all'inclusione, secondo lo sviluppo di scompenso**

	No Scompenso (n=379)	NAD (n=163)	AD (n=207)	p
<b>Età (anni) – media (SD)</b>	56.5 (11.9)	57.9 (11.4)	56.6 (10.9)	ns
<b>Sesso (M vs F) – n (%)</b>	252 (66.5)	108 (66.3)	161 (77.8)	0.01
<b>Eziologia – n (%)<sup>§</sup></b>				ns*
HCV	143 (37.7)	55 (33.7)	74 (35.7)	
HBV	64 (16.9)	20 (12.3)	28 (13.5)	
Alcohol	156 (41.2)	86 (52.8)	102 (49.3)	
NASH	63 (16.6)	22 (13.5)	37 (17.9)	
Autoimmune/Colestatica Altro	26 (6.9) 10 (2.6)	11 (6.7) 5 (3.1)	10 (4.8) 8 (3.9)	
<b>MAP (mmHg) – media (SD)</b>	95.8 (11.9)	93.4 (11.0)	91.1 (11.0)	<0.001 <sup>a</sup>
<b>FC (bpm) – media (SD)</b>	73.0 (11.3)	72.2 (11.5)	71.9 (12.7)	ns
<b>CTP score – media (SD)</b>	6.5 (1.7)	7.9 (1.9)	8.2 (1.2)	<0.001 <sup>a,b</sup>
<b>MELD score – media (SD)</b>	10.4 (3.7)	12.7 (4.3)	13.7 (5.0)	<0.001 <sup>a,b</sup>
<b>Albumina sierica (g/l) - mediana (IQR)</b>	38.0 (33.0 -42.0)	35.2 (31.0-39.0)	32.3 (29.0-36.1)	<0.001
<b>Sodio (mmol/l) – media (SD)</b>	138.6 (6.2)	136.7 (3.8)	136.6 (4.5)	<0.001 <sup>a,c</sup>
<b>Creatinina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	70.0 (58.0-87.0)	78.5 (68.5-100.5)	76.0 (63.5-94.5)	0.004
<b>GB (el/mm<sup>3</sup>) – mediana (IQR)</b>	5,010 (3,800-6,750)	4,995 (3,528-6,453)	4,480 (3,815- 6,300)	0.008
<b>HB (g/dl) – mediana (IQR)</b>	12.9 (11.6-14.3)	11.5 (10.3-12.7)	11.6 (10.4-12.9)	<0.001
<b>Bilirubina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	19.2 (10.5-33.3)	27.3 (19.5-47.4)	34.3 (15.5-70.3)	<0.001

<b>PCR (mg/dl) – mediana (IQR)</b>	4.7 (2.9-8.4)	7.8 (4.0-20.4)	10.3 (5.5-20.0)	<0.001
<b>BMI (kg/m2) –mediana (IQR)</b>	25.6 (22.7-27.6)	25.1 (23.2-29.2)	26.8 (23.4-31.3)	0.02
<b>Precedente Scompenso (sì vs no) – n (%)<sup>§</sup></b>	191 (50.4%)	129 (79.1)	168 (81.2)	<0.001
<b>Tipo di Scompenso – n (%)</b>				
Ascite	155 (40.9)	106 (65.0)	141 (68.1)	<0.001
Sanguinamento GI	34 (9.0)	30 (18.4)	56 (27.1)	<0.001
HE	42 (11.1)	45 (27.6)	55 (26.6)	<0.001
<b>Diabete (sì vs no) – n (%)</b>	87 (23.0)	52 (31.9)	58 (28.0)	Ns
<b>Varici all’inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	181 (48.9)	114 (69.9)	154 (74.8)	<0.001
<b>Circoli collaterali (sì vs no) – n (%)</b>	262 (71.4)	102 (66.2)	124 (62.0)	
<b>Localizzazione dei circoli – n (%)</b>				
Splenoenali	26 (7.1)	11 (7.1)	25 (12.5)	ns
Splenoetroperitoneali	27 (7.4)	19 (12.3)	22 (11.0)	
Vena Paraombelicale	46 (12.5)	19 (12.3)	26 (13.0)	
Epigastrici	6 (1.6)	2 (1.3)	1 (0.5)	
Altro	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	
<b>Diuretici all’inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	181 (47.8)	43 (26.4)	58 (28.0)	<0.001
<b>Betabloccanti all’inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	149 (39.4)	87 (54.0)	104 (51.0)	0.002
<b>Trattamento eziologico efficace (sì vs no) – n (%)</b>	229 (60.4)	83 (50.9)	90 (43.5)	<0.001

**Legenda:** SD, deviazione standard; M, maschio; F, femmina; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH, steatoepatite non-alcolica; MAP, pressione arteriosa media; FC, frequenza cardiaca; CTP, Child Turcotte Pugh; MELD, Model for End stage Liver Disease; IQR, range interquartile; GB, globuli bianchi; HB, emoglobina; BMI, indice di massa corporea

a: No scompenso vs AD <0.001

b: No scompenso vs NAD <0.001

c: No scompenso vs NAD p=0.002

\*Il confronto della frequenza di cirrosi alcolica è risultato significativo nei tre gruppi

§Per ogni paziente più di un elemento può essere stato conteggiato

Indagando i fattori predisponenti lo sviluppo di NAD mediante Regressione di Cox, sono risultati all’analisi univariata il CTP, il MELD, la presenza di varici all’inclusione, la conta leucocitaria, l’aver ricevuto un trattamento eziologico efficace e la presenza di scompenso precedentemente all’arruolamento (Tabella 3). Inserendo questi parametri in un’analisi multivariata si sono confermati predittori indipendenti dello sviluppo di NAD gli score di malattia, la presenza di varici esofagee, la conta leucocitaria e la presenza di un trattamento eziologico efficace della cirrosi (Tabella 3).

**Tabella 3. Predittori di sviluppo di NAD secondo Regressione di Cox**

Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
Parametro	HR (95% CI)	p	Parametro	HR (95% CI)	p
CTP	1.32 (1.24-1.40)	<0.001	CTP	1.26 (1.13-1.40)	<0.001
MELD	1.10 (1.07-1.14)	<0.001	Varici all'inclusione (sì vs no)	1.56 (1.12-2.17)	0.009
Varici all'inclusione (sì vs no)	1.98 (1.46-2.69)	<0.001	GB (el/mm <sup>3</sup> )	0.87 (0.81-0.94)	<0.001
GB (el/mm <sup>3</sup> )	0.99 (0.38-0.68)	0.002	Trattamento efficace (sì vs no)	0.74 (0.55-0.99)	0.05
Trattamento efficace (sì vs no)	0.66 (0.50-0.87)	0.003	Scompensi precedenti (sì vs no)	1.85 (1.25-2.73)	0.002
Scompensi precedenti (sì vs no)	3.06 (2.17-4.30)	<0.001			

**Legenda:** HR, Hazard Ratio; CI, intervallo di confidenza; CTP, Child Turcotte Pugh; MELD, Model for End stage Liver Disease; PCR, proteina C reattiva; GB, globuli bianchi; NAD, non acute decompensation.

Per quanto riguarda lo sviluppo di AD, sono risultati predittori all'analisi univariata mediante Regressione di Cox gli score prognostici di malattia, la conta leucocitaria, la PCR, la presenza di varici all'inclusione, un pregresso episodio di scompenso, l'aver avuto una NAD e l'essere stati sottoposti a trattamento eziologico efficace (Tabella 4). All'analisi multivariata si sono confermati predittori indipendenti di AD il CTP, il MELD, la presenza di varici all'inclusione, la conta leucocitaria, l'aver ricevuto un trattamento eziologico efficace e l'aver avuto episodi di scompenso precedenti (Tabella 4).

**Tabella 4. Predittori di sviluppo di AD secondo Regressione di Cox**

Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
Parametro	HR (95% CI)	p	Parametro	HR (95% CI)	p
CTP	1.50 (1.42-1.58)	<0.001	CTP	1.28 (1.12-1.45)	<0.001
MELD	1.16 (1.13-1.18)	<0.001	MELD	1.06 (1.01-1.12)	0.03
Varici all'inclusione (sì vs no)	2.40 (1.84-3.14)	<0.001	Varici all'inclusione (sì vs no)	1.87 (1.24-2.82)	0.003
PCR (mg/dl)	1.02 (1.01-1.03)	<0.001	GB (el/mm <sup>3</sup> )	0.87 (0.80-0.95)	0.002
GB (el/mm <sup>3</sup> )	0.93 (0.88-0.98)	0.012	Trattamento efficace (sì vs no)	0.52 (0.35-0.75)	0.001
Trattamento efficace (sì vs no)	0.51 (0.41-0.65)	<0.001	Scompensi precedenti (sì vs no)	1.76 (1.07-2.92)	0.03
NAD (sì vs no)	2.19 (1.73-2.76)	<0.001			

<b>Scompensi precedenti (sì vs no)</b>	3.71 (2.76-5.00)	<0.001			
--	------------------	--------	--	--	--

**Legenda:** HR, Hazard Ratio; CI, intervallo di confidenza; CTP, Child Turcotte Pugh; MELD, Model for End stage Liver Disease; PCR, proteina C reattiva; GB, globuli bianchi; NAD, non acute decompensation.

Eliminando dall'analisi tutti i pazienti che avevano presentato un episodio di scompenso prima dell'inclusione, la popolazione di riferimento risultava costituita da 261 pazienti; di essi 188 (72.0%) non hanno presentato alcuno scompenso durante il follow up, 34 (13.0%) un primo episodio di NAD e 39 (15.0%) un primo episodio di AD. Le caratteristiche all'inclusione di questi pazienti sono riportate nella tabella 5. Anche in questo caso, è emersa una differenza significativa nei tre gruppi in termini di CTP, MELD, albumina, conta leucocitaria, emoglobina sierica, bilirubina, PCR, presenza di varici esofagee e circoli collaterali, assunzione di terapia diuretica o con betabloccanti e trattamento eziologico efficace. Non si sono evidenziate differenze in termini di età, sesso, eziologia della cirrosi, MAP, FC, creatininemia, natremia, BMI, diabete all'inclusione. Dal confronto diretto tra coppie, i pazienti con AD presentavano score prognostici di malattia peggiori rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato alcuno scompenso, così come i pazienti con NAD.



**Tabella 5. Caratteristiche dei 261 pazienti senza precedenti di scompenso all'inclusione, divisi secondo sviluppo di scompenso al follow up**

	<b>No Scompenso (n=188)</b>	<b>NAD (n=34)</b>	<b>AD (n=39)</b>	<b>p</b>
<b>Età (anni) – media (SD)</b>	57.1 (12.7)	57.6 (13.1)	54.9 (13.9)	ns
<b>Sesso (M vs F) – n (%)</b>	71 (37.8)	11 (32.4)	10 (25.6)	ns
<b>Eziologia – n (%)<sup>§</sup></b>				ns
HCV	89 (47.3)	17 (50.0)	19 (48.7)	
HBV	37 (19.7)	2 (5.9)	6 (15.4)	
Alcohol	45 (23.9)	10 (29.4)	10 (25.6)	
NASH	39 (20.7)	6 (17.6)	9 (23.1)	
Autoimmune/Colestatica	16 (8.5)	6 (17.6)	4 (10.3)	
Altro	3 (1.6)	1 (2.9)	1 (2.6)	
<b>MAP (mmHg) – media (SD)</b>	98.9 (12.3)	96.0 (11.6)	94.6 (8.5)	ns
<b>FC (bpm) – media (SD)</b>	71.7 (10.2)	68.5 (8.9)	73.3 (11.7)	ns
<b>CTP score – media (SD)</b>	5.6 (1.0)	6.6 (1.4)	6.7 (1.2)	<0.001 <sup>a,b</sup>
<b>MELD score – media (SD)</b>	9.0 (2.9)	11.1 (3.0)	10.6 (3.4)	<0.001 <sup>c,d</sup>
<b>Albumina sierica (g/l) - mediana (IQR)</b>	40.0 (37.1 -43.0)	37.0 (35.0-39.0)	34.7 (31.9-37.8)	<0.001
<b>Sodio (mmol/l) – media (SD)</b>	139.2 (7.9)	138.3 (2.9)	139.3 (3.2)	ns
<b>Creatinina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	73.0 (62.0-84.0)	72.0 (60.0-81.0)	67.5 (61.8-81.3)	ns
<b>GB (el/mm<sup>3</sup>) – mediana (IQR)</b>	4,800 (3,710-6,605)	4,200 (2,740-5,375)	3,800 (2,785- 4,860)	<0.001
<b>HB (g/dl) – mediana (IQR)</b>	13.7 (12.4-14.9)	13.3 (11.5-14.2)	12.3 (10.3-13.7)	0.001
<b>Bilirubina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	14.1 (9.8-22.1)	24.0 (15.4-33.8)	23.1 (13.0-36.6)	<0.001
<b>PCR (mg/dl) – mediana (IQR)</b>	3.1 (2.9-6.2)	5.0 (2.9-11.7)	4.7 (2.9-12.7)	0.035
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) –mediana (IQR)</b>	26.0 (23.7-28.5)	26.6 (24.8-29.6)	27.1 (23.8-30.6)	ns
<b>Diabete (sì vs no) – n (%)</b>	46 (24.5)	10 (29.4)	7 (17.9)	ns
<b>Varici all'inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	63 (33.5)	28 (82.4)	28 (71.8)	<0.001
<b>Circoli collaterali (sì vs no) – n (%)</b>	34 (18.1)	10 (29.4)	16 (41.0)	0.009
<b>Localizzazione dei circoli – n (%)</b>				
Splenorenali	8 (4.3)	2 (5.9)	3 (7.7)	
Splenoretroperitoneali	8 (4.3)	4 (11.8)	6 (15.4)	
Vena Paraombelicale	15 (8.0)	4 (11.8)	6 (15.4)	
Epigastrici	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Altro	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	
<b>Diuretici all'inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	45 (23.9)	16 (47.1)	18 (46.1)	0.002
<b>Betabloccanti all'inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	49 (26.1)	19 (55.9)	13 (33.3)	0.002
<b>Trattamento eziologico efficace (sì vs no) – n (%)</b>	123 (65.4)	15 (44.1)	17 (43.6)	0.006

**Legenda:** SD, deviazione standard; M, maschio; F, femmina; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH, steatoepatite non-alcolica; MAP, pressione arteriosa media; FC, frequenza cardiaca; CTP, Child Turcotte Pugh; MELD, Model for End stage Liver Disease; IQR, range interquartile; GB, globuli bianchi; HB, emoglobina; BMI, indice di massa corporea

a: No scompensato vs AD <0.001

b: No scompensato vs NAD <0.001

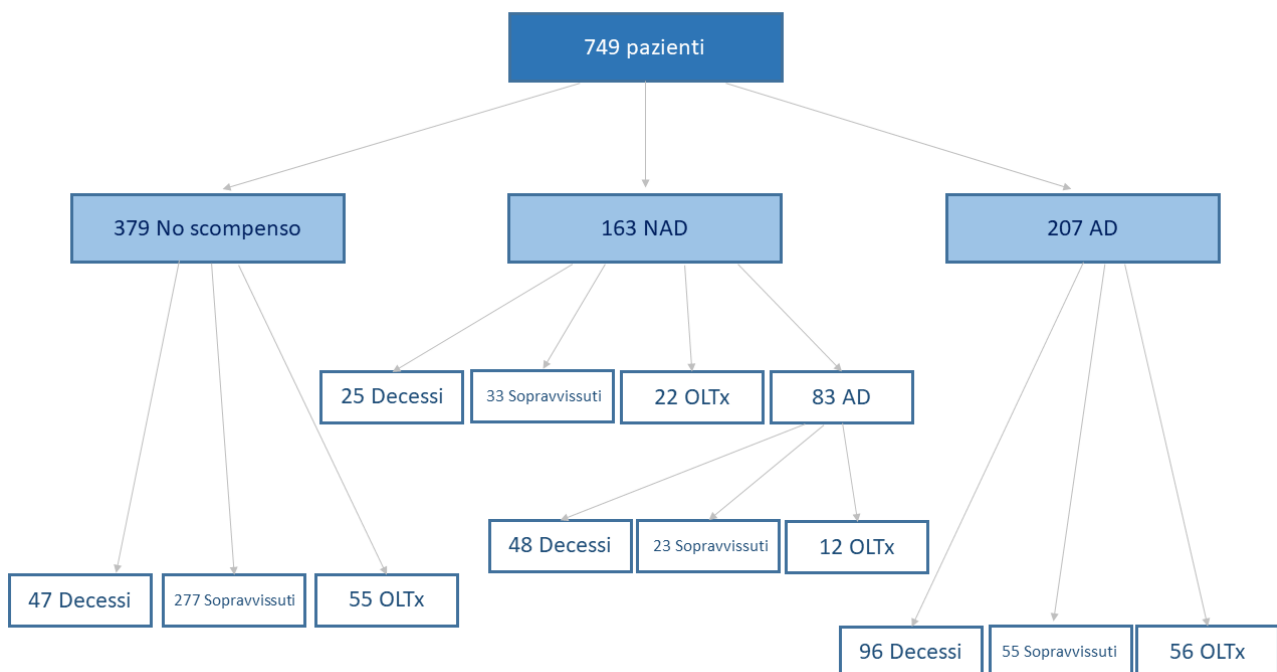
c: No scompensato vs AD p=0.009

d: No scompensato vs NAD p=0.001

§Per ogni paziente più di un elemento può essere stato conteggiato

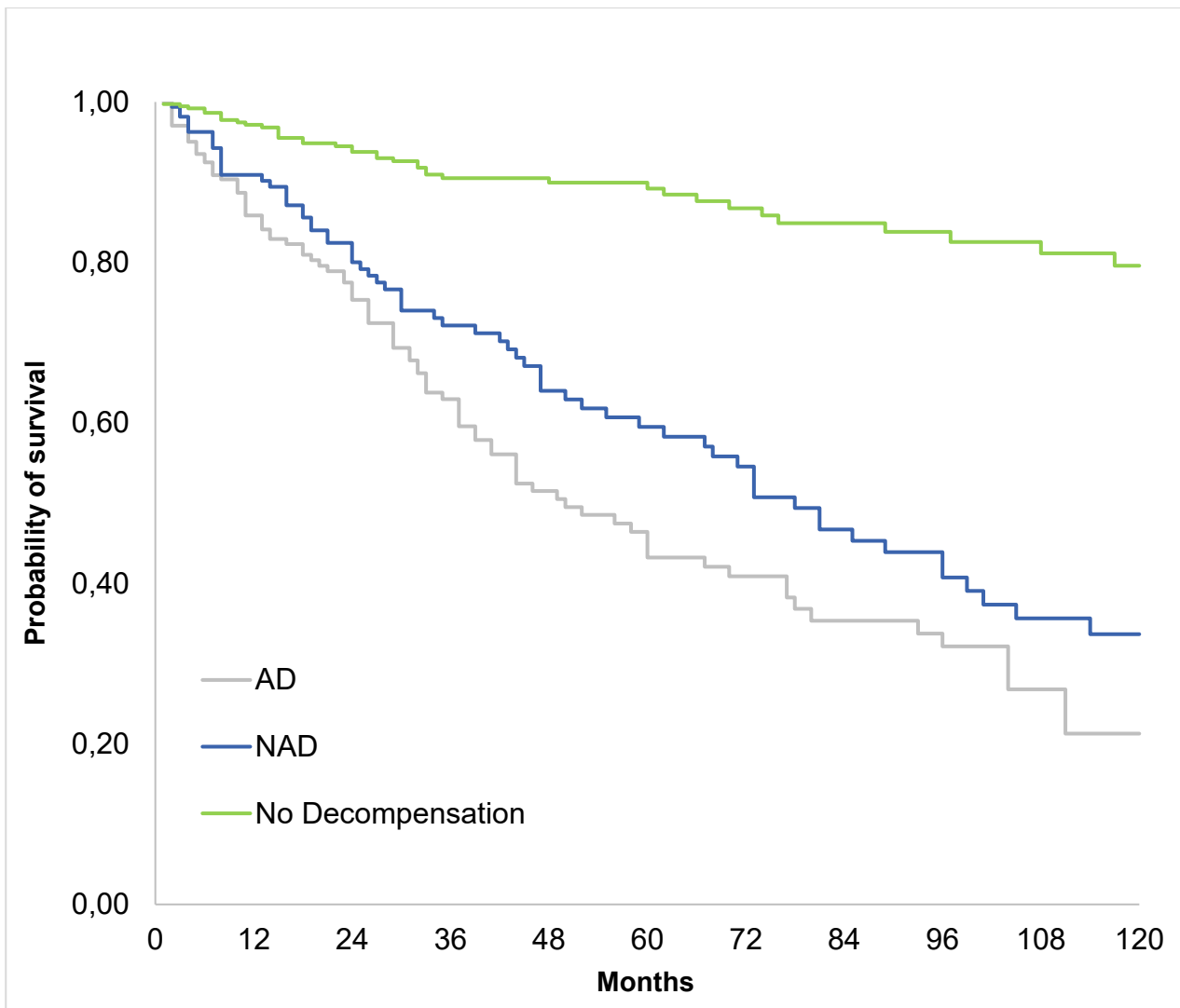
### Mortalità e suoi predittori e altri outcome clinici

Durante il periodo di osservazione (durata mediana di 33 mesi con IQR 14-68.5), 216 (28.8%) pazienti sono deceduti. Tra questi, 47 (12.4%) erano appartenenti al gruppo che non aveva sviluppato alcuno scompensato, 73 (44.8%) pazienti con NAD e 96 (46.4%) pazienti con AD, p<0.001. Considerando la totalità dei pazienti, 145 (19.4%) sono andati incontro a trapianto di fegato, 55 (14.5%) tra quelli che non avevano sviluppato scompensi, 34 (20.9%) tra i pazienti con NAD e 56 (27.1%) tra i pazienti con AD, p=0.001; infine, 162 pazienti (21.6%) sono risultati persi durante il follow up. Gli outcome dei pazienti secondo il tipo di scompensato sviluppato sono sintetizzati nella Figura 7.



**Figura 7. Outcome dei pazienti inclusi nello studio secondo il tipo di scompensato sviluppato**

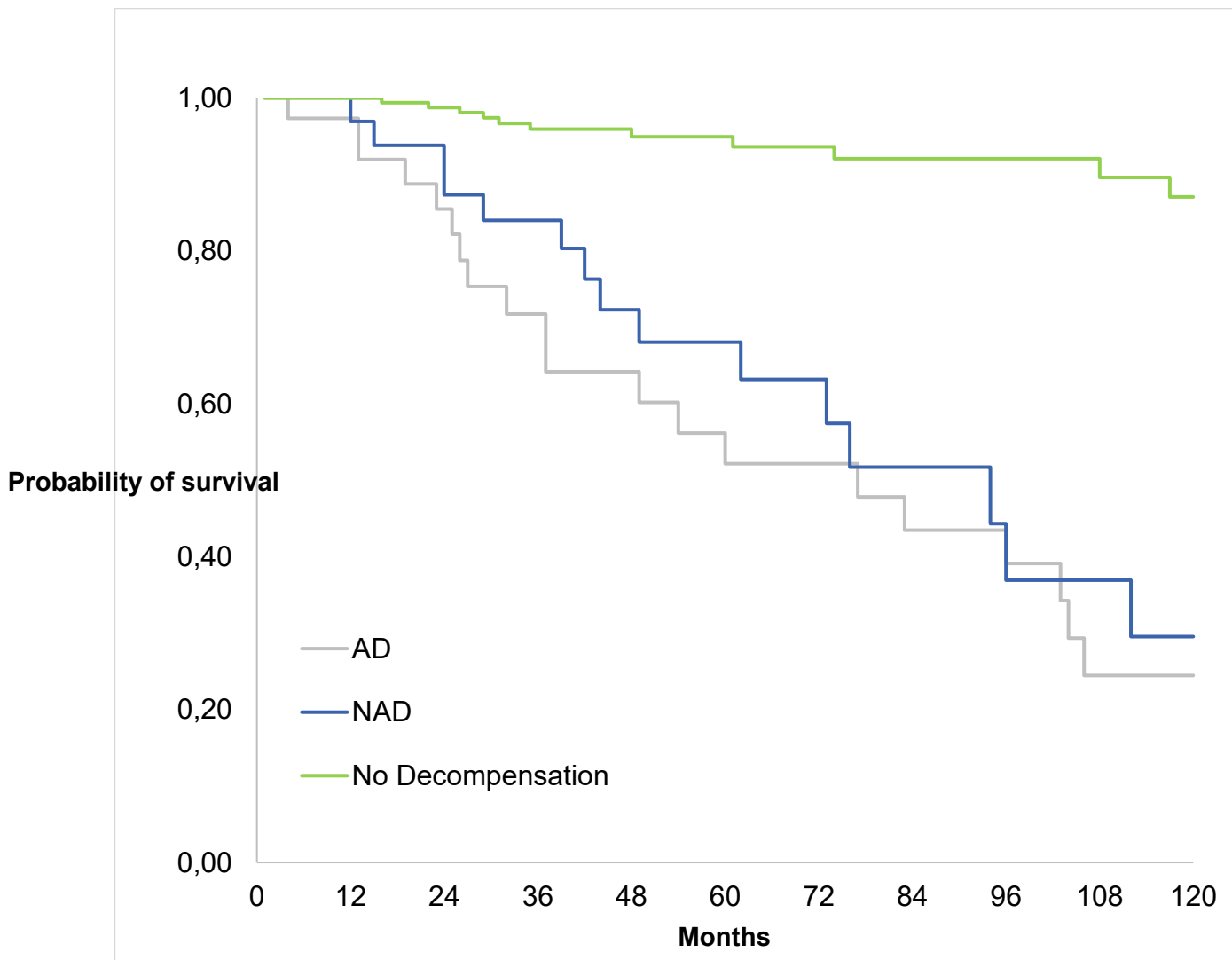
La sopravvivenza a 10 anni è risultata significativamente maggiore nei pazienti del gruppo che non aveva sviluppato scompenso rispetto sia ai pazienti con NAD che ai pazienti con AD. La sopravvivenza nei pazienti con NAD è risultata superiore a quella dei pazienti con AD sebbene non abbia raggiunto la significatività statistica (Figura 8).



**Figura 8. Sopravvivenza a 120 mesi secondo lo sviluppo di scompenso della cirrosi**

**Legenda:** Log-rank test; overall comparison  $p < 0.001$ , no scompenso vs NAD  $p < 0.001$ , no scompenso vs AD  $p < 0.001$ , NAD vs AD  $p = 0.03$

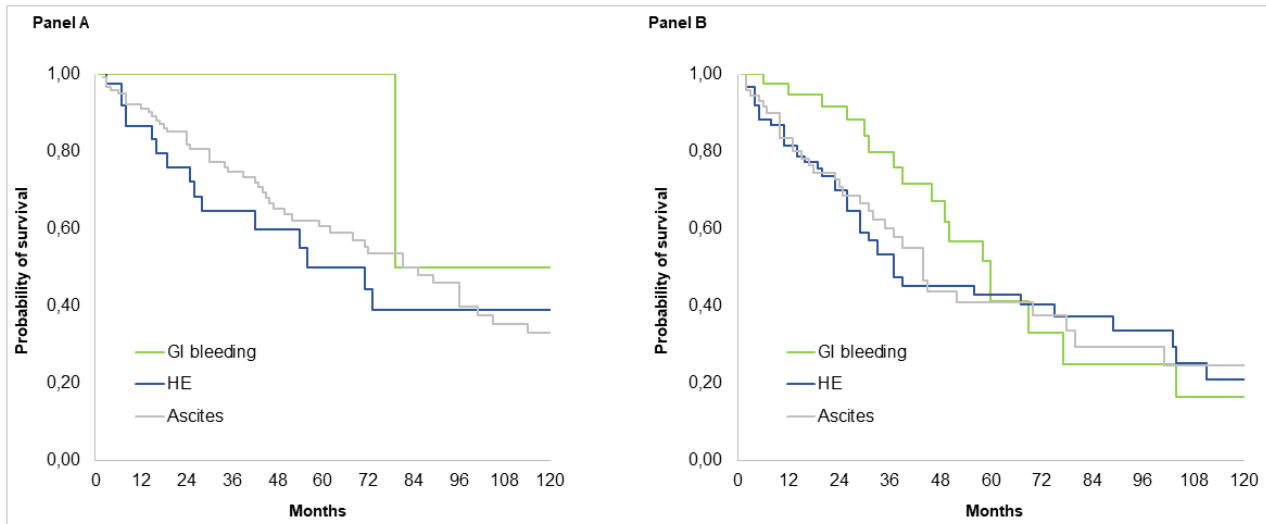
Considerando solamente i 261 pazienti che non avevano presentato episodi di scompenso prima dell'arruolamento, si confermava la maggior sopravvivenza a 120 mesi dei pazienti che non hanno mai sviluppato scompensi durante il follow up rispetto sia ai pazienti con AD che a quelli con NAD, ma non si evidenziavano differenze in termini di sopravvivenza tra i pazienti con NAD e quelli con AD (Figura 9).



**Figura 9. Sopravvivenza a 120 mesi secondo lo sviluppo di scompenso della cirrosi, escludendo i pazienti con precedenti episodi di scompenso**

**Legenda:** Log-rank test; overall comparison  $p < 0.001$ , no scompenso vs NAD  $p < 0.001$ , no scompenso vs AD  $p < 0.001$ , NAD vs AD  $p = ns$

Per quanto riguarda i pazienti che hanno sviluppato NAD, la mortalità a 10 anni non si è dimostrata significativamente diversa a seconda del tipo di scompenso sviluppato (Figura 10A); allo stesso modo non si sono evidenziate differenze secondo il tipo di scompenso sviluppato nemmeno nei pazienti con AD (Figura 10B).



**Figura 10. Sopravvivenza a 120 mesi secondo il tipo di scompenso sviluppato per pazienti con NAD (Panel A) e AD (Panel B)**

**Legenda:** Log-rank test per entrambe le figure  $p=ns$

Indagando i fattori predittivi di mortalità mediante Regressione di Cox, sono risultati significativi all'analisi univariata l'età, il MELD, la presenza di varici all'inclusione, l'albumina, la MAP, l'aver ricevuto un trattamento eziologico efficace e lo sviluppo di NAD o di AD (Tabella 6). Tutti questi parametri si sono confermati predittori indipendenti di mortalità all'analisi multivariata (Tabella 6).

**Tabella 6. Predittori di mortalità secondo Regressione di Cox**

Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
Parametro	HR (95% CI)	p	Parametro	HR (95% CI)	p
Età (anni)	1.04 (1.03-1.05)	<0.001	Età (anni)	1.05 (1.03-1.06)	<0.001
MELD	1.17 (1.14-1.21)	<0.001	MELD	1.10 (1.06-1.15)	<0.001
Varici all'inclusione (sì vs no)	2.08 (1.53-2.85)	<0.001	Varici all'inclusione (sì vs no)	1.48 (1.03-2.11)	0.03
Albumina sierica (g/l)	0.90 (0.88-0.92)	<0.001	Albumina sierica (g/l)	0.94 (0.92-0.97)	<0.001
MAP (mmHg)	0.97 (0.95-0.98)	<0.001	MAP (mmHg)	0.98 (0.97-0.99)	0.006
Trattamento eziologico efficace (sì vs no)	0.35 (0.25-0.49)	<0.001	Trattamento eziologico efficace (sì vs no)	0.38 (0.27-0.58)	<0.001
NAD (vs no scompensi)	1.94 (1.45-2.57)	<0.001	NAD (vs no scompensi)	2.65 (1.70-4.11)	<0.001
AD (vs no scompensi)	4.65 (3.43-6.32)	<0.001	AD (vs no scompensi)	3.51 (2.28-5.38)	<0.001

**Legenda:** HR, Hazard Ratio; CI, intervallo di confidenza; MELD, Model for End stage Liver Disease; MAP, mean arterial pressure; NAD, non acute decompensation; AD, acute decompensation.

#### *Evoluzione da NAD a AD*

Si è successivamente cercato di analizzare il pattern dello sviluppo di complicanze della cirrosi concentrandosi sull'effetto della transizione da NAD a AD e sui fattori predisponenti questa transizione. Dei 163 pazienti che hanno sviluppato un episodio di NAD durante il follow up, 83 (50.9%) hanno successivamente sviluppato anche un episodio di AD. Le caratteristiche di questi pazienti, confrontati con quelle dei pazienti che hanno sviluppato solamente NAD, sono descritte nella Tabella 7. Il confronto diretto ha mostrato una concentrazione sierica di albumina significativamente superiore nei pazienti che hanno sviluppato solo NAD, mentre tutti gli altri parametri non sono risultati significativamente differenti.

Tra questi pazienti, 48 (57.8%) sono deceduti e 12 (14.5%) sono stati trapiantati nel corso del follow up.

Non si sono evidenziate differenze significative in termini di sopravvivenza a 120 mesi per quanto riguarda il confronto tra i pazienti che hanno sviluppato una AD dopo aver avuto una NAD e quelli che hanno avuto solo AD, mentre entrambi questi gruppi hanno dimostrato una sopravvivenza inferiore sia rispetto ai pazienti che non avevano presentato alcuno scompenso che rispetto a quelli che avevano presentato solo una NAD. I pazienti che non avevano presentato scompensi hanno presentato una sopravvivenza superiore ai pazienti che avevano sviluppato solo una NAD (Figura 11).

**Tabella 7. Caratteristiche dei pazienti all'inclusione secondo il pattern evolutivo della NAD**

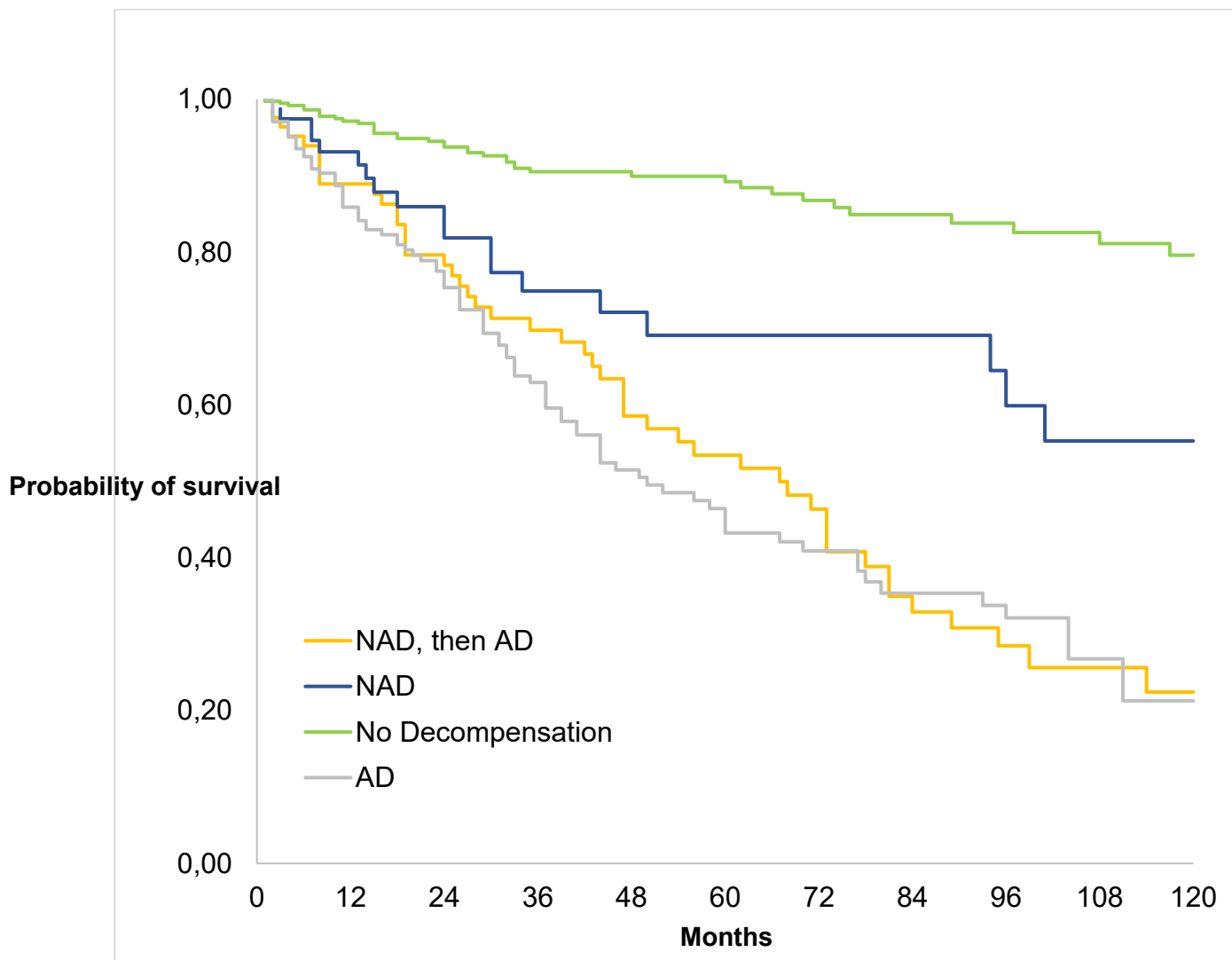
	Solo NAD (n=80)	NAD e poi AD (n=83)	p
<b>Età (anni) – media (SD)</b>	57.4 (11.5)	58.3 (11.3)	ns
<b>Sesso (M vs F) – n (%)</b>	57 (71.3)	51 (61.4)	ns
<b>Eziologia – n (%)<sup>§</sup></b>			ns*
HCV	24 (30.0)	31 (37.3)	
HBV	13 (16.3)	7 (8.4)	
Alcohol	37 (46.3)	49 (59.0)	
NASH	12 (15.0)	10 (12.0)	
Autoimmune/Colestatica Altro	9 (11.3) 3 (3.8)	2 (2.4) 2 (2.4)	
<b>MAP (mmHg) – media (SD)</b>	93.4 (11.4)	93.5 (10.6)	ns
<b>FC (bpm) – media (SD)</b>	72.3 (11.2)	72.2 (11.9)	ns
<b>CTP score – media (SD)</b>	7.6 (2.0)	8.1 (1.8)	ns
<b>MELD score – media (SD)</b>	12.6 (4.9)	12.8 (3.7)	ns
<b>Albumina sierica (g/l) - mediana (IQR)</b>	38.2 (34.5 -41.3)	32.7 (30.6-36.0)	0.02
<b>Sodio (mmol/l) – media (SD)</b>	136.9 (4.1)	136.6 (3.5)	ns
<b>Creatinina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	77.0 (70.0-92.5)	87.5 (66.8-105.3)	ns
<b>GB (el/mm<sup>3</sup>) – mediana (IQR)</b>	4,275 (3,375-1,165)	5,485 (3,973-6,240)	ns
<b>HB (g/dl) – mediana (IQR)</b>	11.6 (10.4-13.2)	11.3 (10.2-12.6)	ns
<b>Bilirubina (µmol/l) – mediana (IQR)</b>	23.5 (17.4-31.1)	32.9 (20.1-59.7)	ns
<b>PCR (mg/dl) – mediana (IQR)</b>	6.8 (3.1-12.5)	8.5 (5.1-25.8)	ns
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) –mediana (IQR)</b>	24.5 (22.8-29.1)	25.6 (23.4-30.0)	ns
<b>Precedente Scompenso (sì vs no) – n (%)<sup>§</sup></b>	61 (76.3%)	68 (81.9)	ns
<b>Tipo di Scompenso – n (%)</b>			
Ascite	51 (63.7)	55 (66.3)	ns
Sanguinamento GI	14 (17.5)	16 (19.3)	ns
HE	17 (21.3)	28 (33.7)	ns
<b>Diabete (sì vs no) – n (%)</b>	24 (30.0)	28 (33.7)	ns
<b>Varici all'inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	51 (63.7)	63 (75.9)	ns
<b>Circoli collaterali (sì vs no) – n (%)<sup>§</sup></b>	27 (30.3)	34 (37.2)	ns
<b>Localizzazione dei circoli – n (%)</b>			
Spleno-renali	6 (7.9)	5 (6.4)	ns
Spleno-retroperitoneali	9 (11.8)	10 (12.8)	
Vena Paraombelicale	6 (7.9)	13 (16.7)	
Epigastrici	1 (1.3)	1 (1.3)	
Altro	0 (0.0)	0 (0.0)	
<b>Diuretici all'inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	19 (23.8)	23 (28.0)	ns
<b>Betabloccanti all'inclusione (sì vs no) – n (%)</b>	43 (54.4)	44 (53.7)	ns
<b>Trattamento eziologico efficace (sì vs no) – n (%)</b>	41 (51.2)	42 (50.6)	ns

<b>Tipo NAD –n (%)§</b>			
Ascite	60 (75.0)	59 (71.1)	ns
HE	19 (23.8)	22 (26.5)	
Sanguinamento GI	1 (1.3)	1 (1.2)	
<b>Terapia con albumina umana 20% per ascite (sì vs no) – n(%)</b>	30 (42.9)	42 (57.5)	ns

**Legenda:** SD, deviazione standard; M, maschio; F, femmina; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH, steatoepatite non-alcolica; MAP, pressione arteriosa media; FC, frequenza cardiaca; CTP, Child Turcotte Pugh; MELD, Model for End stage Liver Disease; IQR, range interquartile; GB, globuli bianchi; HB, emoglobina; BMI, indice di massa corporea; HE, encefalopatia epatica; GI, gastrointestinale; NAD, non acute decompensation

\*il confronto diretto della frequenza di cirrosi HBV è risultato significativo nei due gruppi

§Per ogni paziente più di un elemento può essere stato conteggiato



**Figura 11. Sopravvivenza a 120 mesi secondo lo sviluppo di scompenso della cirrosi e la successiva evoluzione**

**Legenda:** Log-rank test; overall comparison  $p < 0.001$ , no scompenso vs NAD  $p < 0.001$ , no scompenso vs NAD e successiva AD  $p < 0.001$ , no scompenso vs AD  $p < 0.001$ , NAD vs NAD e successiva AD  $p < 0.001$ , NAD vs AD  $p = 0.001$ , NAD e successiva AD vs AD  $p = ns$ .



Gli stessi risultati in termini di sopravvivenza si sono ottenuti escludendo dall'analisi i pazienti che avevano presentato episodi di scompenso prima dell'arruolamento; in particolare la sopravvivenza a 120 mesi dei pazienti che non avevano presentato alcuno scompenso è risultata pari a 87.1%, quella dei pazienti che hanno sviluppato solo NAD pari a 47.4%, quella dei pazienti che hanno sviluppato AD dopo un episodio di NAD pari al 19.6% e quella dei pazienti con sola AD pari al 24.5% (confronto generale  $p < 0.001$ ).

## DISCUSSIONE

Uno degli obiettivi più ricercati dagli epatologi nel tempo è sicuramente la razionalizzazione della storia naturale della cirrosi epatica: suddividere la malattia in classi ben definite a cui associare un preciso rischio prognostico per poter prevedere (e quindi prevenire) ulteriori peggioramenti clinici. I tentativi di creazione di sistemi basati su stadi prognostici descritti in precedenza seguono questa linea di principio, ma non fanno probabilmente i conti con l'essenza della malattia epatica. La cirrosi è infatti una patologia estremamente eterogenea, che può avere manifestazioni cliniche molto differenti e, di conseguenza, diversi risvolti in termini prognostici. I dati estrapolati dagli studi CANONIC e PREDICT e le più recenti teorie sullo sviluppo dello scompenso della cirrosi aiutano a tracciare una traiettoria da seguire nell'ampliamento delle nostre conoscenze sulla cirrosi scompensata, ma molti dubbi in questo senso restano ancora irrisolti. CANONIC e PREDICT orientano infatti le loro conoscenze sulla storia clinica dei pazienti ricoverati con AD ed hanno portato preziosissime nuove conoscenze sui meccanismi fisiopatologici legati allo sviluppo di scompensi acuti. La cirrosi epatica non è però fatta solamente di scompensi acuti, considerato l'impegno osservato negli anni per costruire reti di supporto specialistico ambulatoriale e multidisciplinare che hanno dimostrato di ridurre il tasso di mortalità e ospedalizzazioni in questi pazienti [65, 78-80]. In questo senso, l'osservazione fatta recentemente da D'Amico et al. sulla necessità di prendere in considerazione tutti quegli eventi da loro recentemente definiti come NAD è quanto mai attuale.

Il nostro lavoro è il primo esistente a cercare di soddisfare questa necessità. Si è cercato in primo luogo di corroborare la necessità di una definizione di NAD, come suggerito dall'expert opinion succitata, ed in effetti si può affermare che nel 27.1% dei casi lo scompenso della cirrosi si caratterizza per avere una lenta insorgenza tale da non determinare la necessità di ricorrere al ricovero ospedaliero. Questa è sicuramente un'affermazione importante, che conferma la considerazione che un'adeguata rete gestionale territoriale può prevenire un ricovero ospedaliero in quasi il 30% dei casi, riducendo non solo i rischi per il paziente ma anche i costi per il sistema sanitario.

Questo studio tuttavia non si limita ad individuare il numero di pazienti cirrotici con NAD, ma prova a fornire un loro profilo clinico. I pazienti con NAD hanno infatti delle caratteristiche che li pongono in una situazione di rischio intermedio tra i pazienti senza alcun tipo di scompenso e quelli con AD, e questo è evidente sia per quanto riguarda gli indici di funzionalità epatica (e gli score prognostici da essi derivanti) che per i meccanismi fisiopatologici legati allo sviluppo di scompenso. Infatti, sia gli indici disponibili di infiammazione sistemica (PCR) che gli indici indiretti di ipertensione portale di cui disponiamo (varici esofagee, segni di ipersplenismo) ci mostrano un quadro nettamente

peggiore nei pazienti con NAD rispetto a quelli che non sviluppano scompenso, ma meno grave che nei pazienti con AD.

Nella descrizione delle caratteristiche dei pazienti si evidenzia la prima limitazione di questo studio: in tutti e tre i gruppi di confronto sono stati arruolati pazienti che avevano presentato episodi di scompenso prima dell'inclusione. Tuttavia, anche quando questi pazienti sono stati esclusi dall'analisi, la maggior parte delle caratteristiche sopra descritte rimane significativamente differente nei tre gruppi, con i pazienti con NAD che ancora una volta mantengono una posizione intermedia rispetto a pazienti senza scompenso e pazienti con AD per quanto riguarda la funzionalità epatica e il grado di infiammazione sistemica e di ipertensione portale (per quanto valutata indirettamente).

I dati relativi alla sopravvivenza supportano questa osservazione e lasciano spazio a ulteriori speculazioni. Considerando tutti i 749 pazienti, infatti, quelli che hanno sviluppato un qualsiasi episodio di scompenso, sia esso una NAD o una AD, hanno dimostrato una sopravvivenza peggiore dei pazienti che non hanno mai presentato episodi di scompenso. La sopravvivenza dei pazienti senza alcun episodio di scompenso, pari a circa il 89.9% a 5 anni e l'80% a 10 anni, è in linea con i dati presenti in letteratura relativi ai pazienti con cirrosi compensata [41]. Per quanto riguarda i pazienti scompensati, invece, gli outcome primari assumono aspetti differenti a seconda della popolazione di riferimento considerata. I pazienti con AD infatti confermano la pessima prognosi a loro carico già evidenziata nel corso di altri studi clinici [40-42], che in questo studio risulta pari al 44.3% a 5 anni e al 21.3% a 10 anni. Il comportamento dei pazienti con NAD è invece peculiare: se viene considerata solo la NAD come primo episodio di scompenso, essi mostrano una sopravvivenza decisamente inferiore rispetto ai pazienti senza alcuno scompenso, ma lievemente superiore a quella dei pazienti con AD e pari al 60% a 5 anni e al 33.7% a 10 anni. Se si escludono dall'analisi tutti quei pazienti che avevano avuto un episodio di scompenso prima dell'inizio dell'osservazione, tuttavia, la sopravvivenza dei pazienti con NAD cala drasticamente, risultando non significativamente differente da quella dei pazienti con AD e pari al 68% a 5 anni e al 29.6% a 10 anni. A questo punto è importante però considerare un altro aspetto: il decorso dopo lo sviluppo di NAD è probabilmente la vera direttrice della storia clinica del paziente. I pazienti che dopo aver sviluppato NAD non sviluppano alcun tipo di AD, infatti, mostrano un decorso di malattia più favorevole sia quando si considera tutta la popolazione di studio nella sua interezza che quando si considerano solo i pazienti che non hanno avuto alcuno scompenso prima dell'inclusione, anche se la loro sopravvivenza a medio e lungo termine non raggiunge mai quella dei pazienti che non sviluppano mai alcun episodio di scompenso. Per tutti quei pazienti che invece dopo un episodio di NAD sviluppano un'AD la storia naturale cambia drasticamente, con percentuali di sopravvivenza che crollano e che sono equiparabili a quelle dei pazienti che sviluppano direttamente AD. Questo è evidente considerando tutti i pazienti, e si

conferma una volta esclusi quelli con precedenti scompensi. Non è quindi il tipo di scompenso sviluppato a determinare la gravità della prognosi (e questo vale sia per i pazienti con NAD che per quelli con AD, come evidenziato in Figura 10) ma, evidentemente, il fatto che si sia manifestato in maniera così repentina ed incontrollata da determinare il ricovero ospedaliero. I predittori indipendenti di sviluppo di AD sembrano corroborare quest'ipotesi, considerato che tra di essi risultano esserci gli score prognostici di malattia e gli indici indiretti di ipertensione portale, mentre l'aver ricevuto un trattamento eziologico efficace e la conta leucocitaria rappresentano un fattore protettivo (Tabella 4). Il ruolo dell'infiammazione nello sviluppo dello scompenso della cirrosi è un capitolo relativamente poco esplorato in questo lavoro, poiché trattandosi di uno studio osservazionale è stato possibile indagare solamente i dati ricavabili dagli esami bioumorali eseguiti durante le visite ambulatoriali. Tuttavia, è possibile comunque osservare una tendenza a valori di PCR più elevati nei pazienti che sviluppano AD rispetto sia ai pazienti con NAD che a quelli che non sviluppano alcuno scompenso.

I meccanismi che portano allo sviluppo di AD a partire da una NAD restano un mistero, ed è probabilmente uno dei fronti su cui dovranno indirizzarsi le attenzioni di futuri studi riguardo a questo argomento: dal confronto dei dati clinici dei pazienti con NAD non risultano infatti parametri significativamente differenti tra i pazienti che sviluppano successivamente AD e quelli che invece recuperano dall'episodio di NAD, eccezion fatta per la concentrazione di albumina umana (Tabella 7). La bassa concentrazione ematica di albumina umana nonostante la supplementazione nei pazienti che dopo la NAD sviluppano un'AD potrebbe comunque offrire un parametro interessante di investigazione in questi pazienti, considerato che, come già illustrato nel corso dell'introduzione, una recente analisi post hoc dei dati dello studio ANSWER ha evidenziato come la mortalità nei pazienti che ricevevano supplementazione con albumina umana ev diminuisse quanto più vicino si arrivasse ad una concentrazione pari a 40 g/l [57].

Un ultimo importante aspetto va preso in considerazione analizzando i risultati ottenuti da questo lavoro, ovvero il ruolo della presenza e soprattutto della risposta ad un eventuale trattamento eziologico. Dai nostri dati risulta evidente come l'essere stati sottoposti a un trattamento efficace per eliminare (o quantomeno tenere sotto controllo) la causa della malattia epatica risulti essere un fattore protettivo sia per quanto riguarda lo sviluppo delle complicanze della cirrosi, siano esse NAD o AD (Tabelle 3 e 4), che per quanto riguarda la mortalità (Tabella 6). Questo è un dato ancora più importante se si considera che in molti dei pazienti inclusi nello studio, e in particolare nei pazienti con infezione HCV, una terapia efficace è entrata a far parte dei trattamenti di routine solamente negli ultimi anni, lasciando che il virus agisse indisturbato per molto tempo dalla scoperta della malattia e dall'inizio dell'osservazione. In questo senso è possibile ipotizzare che una buona percentuale di quei

pazienti che avevano presentato scompensi prima dell'inizio dello studio e che hanno invece mantenuto una cirrosi compensata durante l'osservazione possano essere stati coadiuvati in questo dall'introduzione di una terapia eziologica efficace, rafforzando ancora di più il concetto che il trattare l'agente causativo della malattia rappresenti a tutti gli effetti un aspetto cruciale del trattamento della cirrosi.

In conclusione, questo lavoro dimostra che lo scompenso della cirrosi epatica si manifesta come NAD in quasi il 30% dei pazienti, ovvero come un lento e progressivo sviluppo dello scompenso gestibile senza ricorrere ad un ricovero ospedaliero. Il paziente cirrotico al primo episodio di NAD ha una mortalità più alta dei pazienti che non sviluppano scompensi ma significativamente inferiore dei pazienti con AD. Tuttavia, nel caso la sua condizione clinica si complichino con lo sviluppo di un'AD la sua storia clinica peggiora sensibilmente, raggiungendo una pessima prognosi, sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti che sviluppano AD. Spesso la NAD precede la AD ed ulteriori studi sono necessari per identificare eventuali fattori predittivi dello sviluppo di AD successivamente ad un episodio di NAD. È tuttavia fondamentale che i pazienti che sviluppano una NAD debbano essere trattati con estrema attenzione e monitorati strettamente per prevenire eventuali sviluppi di AD ed essere rapidamente riferiti presso un centro trapianti di fegato. L'essere sottoposti a un trattamento eziologico efficace nell'eliminare (o quantomeno controllare) il danno epatico di cui è responsabile l'agente causale della malattia consente di ridurre il rischio di sviluppare complicanze (sia NAD che AD) e, soprattutto, di ridurre il rischio di mortalità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moreau R, Jalan R, Ginès P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231
3. S. Ratib, K.M. Fleming, C.J. Crooks, J.P. Aithal, J. West. 1- and 5-year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998–2009: a large population study. *J Hepatol*, 60 (2014), pp. 282-289
4. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137–2145
5. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015;62:S15–S24.
6. Benoit JN, Womack WA, Hernandez L, Granger DN. "Forward" and "backward" flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology* 1985;89: 1092-1096
7. Feng HQ, Weymouth ND, Rockey DC. Endothelin antagonism in portal hypertensive mice: implications for endothelin receptor-specific signaling in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G27-G33.
8. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003; 37: 172-81.
9. Hamilton G, Phing RC, Hutton RA, Dandona P, Hobbs KE. The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein. *Hepatology* 1982; 2: 236-42.
10. Chen YC, Gines P, Yang J, Summer SN, Falk S, Russell NS et al. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 2004; 39: 1075-87.
11. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S288-S294.
12. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002 Feb;35(2):478-91.
13. Atkinson M, Losowsky MS. The mechanism of ascites formation in chronic liver disease. *Q J Med* 1961; 30:153-166.

14. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume portal hypertension, ascites, and renal sodium and retention in cirrhosis: the “overflow” theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170:202-206.
15. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7.
16. Waidmann O, Brunner F, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58:956-961.
17. Oetl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadbauer V. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013; 59:978-983.
18. Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroberto M, Biselli M, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60:1851-1860.
19. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011;30:16-34.
20. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-1396.
21. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197-209.
22. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Lei D, Wang Y, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54:562-572.
23. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:G675-685.
24. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513:59-64
25. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60:940-947.
26. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22:370-376

27. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104:1223-1233.
28. Tazi KA, Barrière E, Moreau R, Heller J, Sogni P, Pateron D, et al. Role of shear stress in aortic eNOS up-regulation in rats with biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;122:1869-1877.
29. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276:G1043-1051
30. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov;63(5):1272-84.
31. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45:223–229.
32. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009; 51:475-482.
33. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514- 517
34. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006; 44:1288-1295.
35. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013; 57:266-276
36. Trebicka J, Fernández J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The Predict study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73:842–854
37. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, García-Pagan JC, Fallon MB, Shah V, et al. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:247–254.



38. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, Fernández J, Gustot T, Caraceni P, Bernardi M, investigators from the EASL-CLIF Consortium, Grifols Chair and European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Mar;74(3):670-685.
39. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1246-56, 1256.e1-5.
40. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International* 2012;32(9):1407-1414.
41. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1180-93.
42. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):34-43.
43. Hytioglou P, Theise ND. Regression of human cirrhosis: an update, 18 years after the pioneering article by Wanless et al. *Virchows Arch* 2018; 473: 15–22.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406-460.
45. Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;15(12):753-764.
46. Caraceni P, Abraldes JG, Ginès P, Newsome PN, Sarin SK. The search for disease-modifying agents in decompensated cirrhosis: From drug repurposing to drug discovery. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1:S118-S134.
47. Degre D, Stauber RE, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function <32. *J Hepatol* 2020;72:636–642.
48. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Agustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study. *Hepatology* 2017;65:1293–1305.
49. Alem SA, Eletreby R, Abdellatif Z, Ramadan A, Nagy A, AbdAllah M, Elsharkawy A, Fouad R, Esmat G, Tantawi O. Long-term clinical outcomes in sustained responders with chronic

- hepatitis C after treatment with direct-acting antivirals. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul 6.
50. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martinez J, Fortea JI, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2020;73(6):1415–1424
  51. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol* 2020;73:540–548
  52. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):442-50.
  53. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, et al. Albumin in decompensated cirrhosis - new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69:1127–1138
  54. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–2429.
  55. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250–1259.
  56. China L, Skene S, Freemantle N, Bennett K, Bordea E, Becares N, et al. ATTIRE: albumin to prevent infection in chronic liver failure: an interventional randomised controlled trial. *J Hepatol* 2020;73. S115.
  57. Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, et al. On-treatment serum albumin level as guide for long-term albumin treatment of patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2020; Aug 24. S0168–8278(20)33551-0.
  58. Zafra C, Abrales JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garca-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;126:749–755
  59. Abrales JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651–1658
  60. Abrales JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160–1170

61. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;155:1816–1827.
62. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schanbl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement on the EASL special conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310–1324.
63. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(Suppl 1):11–26
64. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021 Jun 19:S0168-8278(21)00438-4.
65. Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Rosi S, Gola E, Frigo AC, Stanco M, Destro C, Rupolo G, Mantoan D, Gatta A, Angeli P. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol*. 2013 Aug;59(2):257-64.
66. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943.
67. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236.
68. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762-8.
69. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52.
70. Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension – primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178-186
71. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 14;334(11):693-9

72. Angelico M, Cillo U, Fagiuoli S, et al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: Study design and current practice of donor-recipient matching. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 155–164.
73. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M et al. i-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2552-61.
74. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417.
75. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):922-38
76. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61:642–659
77. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66.
78. Morales BP, Planas R, Bartoli R, Morillas RM, Sala M, Casas I, Armengol C, Masnou H. HEPACONTROL. A program that reduces early readmissions, mortality at 60 days, and healthcare costs in decompensated cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2018 Jan;50(1):76-83.
79. Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, Woodman RJ. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:850–858.
80. Bloom P, Wang T, Marx M, Tagerman M, Green B, Arvind A et al. A smartphone app to manage cirrhotic ascites among outpatients: feasibility study. *JMIR Med Inform*. 2020;8:e17770.