Nuovi farmaci per la steatoepatite non alcolica

Data 12 aprile 2024
Categoria epatologia

Sono stati pubblicati alcuni studi su nuovi farmaci per il trattamento della steatoepatite non alcolica.

La steatosi epatica non alcolica è caratterizzata da un accumulo di grassi nel fegato e si associa a obesità addominale, ipertensione, iperglicemia e dislipidemia. Un tempo veniva definita con l'acronimo NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease); oggi si preferisce l'acronimo MASLD (metabolic-disfunction-associated steatotic liver disease). Anche se un tempo veniva considerata una forma clinicamente benigna, in realtà può progredire verso una flogosi epatica con successiva fibrosi ed evoluzione cirrotica. In questo caso si parla di steatoepatite non alcolica. Questa condizione veniva identificata con l'acronimo NASH (non alcoholic steato-hepatitis), ma oggi si preferisce l'acronimo MASH (metabolic-disfunction associated steatohepatitis).
Finora non vi erano trattamenti approvati per la forma più grave (NASH o MASH che dir si voglia) ma le cose probabilmente cambieranno in futuro. Infatti sono stati pubblicati alcuni studi interessanti su due farmaci, il pegozafermin e il resmetirom.
Il pegozafermin è un analogo a lunga durata d'azione del fattore di crescita dei fibroblasti glicopegilati 21 (FGF21). In uno studio di fase 2 denominato ENLIVER sono stati reclutati 219 pazienti affetti da NASH non cirrotica randomizzati a placebo oppure a pegozafermin 15 mg o 30 mg una volta alla settimana o 44 mg una volta ogni due settimane . Il follow-up è stato di 24 settimane. I due endpoint principali erano il miglioramento della fibrosi o la risoluzione della NASH. I due endpoint si sono verificati in una percentuale significativamente superiore con il farmaco ai vari dosaggi rispetto al placebo, tanto che gli autori concludono che questi risultati giustificano il passaggio a studi di fase 3.
Il resmetirom è un agonista orale beta-selettivo dell'ormone tiroideo che agisce sui recettori epatici. È stato testato in uno studio di fase 3, denominato MAESTRO-NASH , in cui sono stati arruolati 966 pazienti affetti da NASH confermata da una biopsia e con una fibrosi determinata tramite l'indice FIB che prende in considerazione 4 parametri: l'età del paziente, il valore delle AST, delle ALT e la conta piastrinica. Il punteggio, facilmente ottenibile grazie a comodi calcolatori online, va da 0 (non fibrosi) a 4 (cirrosi). I pazienti arruolati nel trial avevano un FIB di 2 o 3.
Dopo randomizzazione i partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi: resmetirom 80 mg/die, 100 mg/die oppure placebo. Il follow-up è stato di 52 settimane e i due endpoint primari erano la risoluzione della NASH (che includeva una riduzione dello score NAS di almeno 2 punti) associata al non peggioramento della fibrosi oppure la riduzione della fibrosi di almeno uno stadio associata al non peggioramento dello score NAS. Ricordiamo che lo score NAS (NAFLD activity score) viene calcolato con 3 parametri (steatosi, flogosi lobulare e rigonfiamento degli epatociti) e va da 0 a 8 (un valore >/= 5 corrisponde a cirrosi e un valore </= 3 corrisponde a non presenza di NASH).
Il primo degli endpoint primari si ebbe nel 9,7% del gruppo placebo, nel 25,9% del gruppo resmetirom 80 mg e nel 29,9% del gruppo resmetirom 100 mg.
Il secondo endpoint si ebbe rispettivamente nel 14,2%, 24,2% e 25,9%. Il farmaco ha anche migliorato il profilo lipidico dei trattati, inclusa una riduzione del colesterolo LDL e non-HDL. Gli effetti collaterali più frequenti associati al trattamento furono nausea e diarrea, tuttavia effetti avversi gravi si verificarono con una frequenza analoga nei tre gruppi (11,5% con il placebo, 10,9% con resmetirom 80 mg e 12,7% con resmetirom 100 mg).
Da ricordare, infine, un'analisi recentissima in pazienti con diabete di tipo 2 affetti però da NAFLD e non NASH. Si è visto che gli SGLT 2 inibitori sono con più probabilità (rispetto agli altri antidiabetici) associati ad una regressione della steatosi .
Come si vede si tratta di terapie promettenti per una condizione finora priva di opzioni efficaci, tuttavia sarà necessario un follow-up più prolungato per determinarne l'impatto su endpoint clinici.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Bhatt DL, Alkhouri N, Frias JP, Bedossa P, Harrison SA, Lazas D, Barish R, Gottwald MD, Feng S, Agollah GD, Hartsfield CL, Mansbach H, Margalit M, Abdelmalek MF. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegozafermin in NASH. N Engl J Med. 2023 Sep 14;389(11):998-1008. doi: 10.1056/NEJMoa2304286. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356033; PMCID: PMC10718287.

2. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, Labriola D, Moussa SE, Neff GW, Rinella ME, Anstee QM, Abdelmalek MF, Younossi Z, Baum SJ, Francque S, Charlton MR, Newsome PN, Lanthier N, Schiefke I, Mangia A, Pericàs JM, Patil R, Sanyal AJ, Noureddin M, Bansal MB, Alkhouri N, Castera L, Rudraraju M, Ratziu V; MAESTRO-NASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024 Feb 8;390(6):497-509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000. PMID: 38324483.

3. Jang H et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease
JAMA Intern Med. Published online February 12, 2024. doi:10.1001/jamainternmed.2023.8029