

Quaderno

Supplemento n°1 alla rivista ReadFiles n°1 marzo 2026. Anno 27

di **ReAd**files

Colangite Biliare Primitiva: **verso un nuovo paradigma** di cura personalizzata e olistica

Laura Cristoferi, S.C. Gastroenterologia, IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori,
Centro delle Malattie Autoimmuni del Fegato, Monza, Università di Milano-Bicocca



Con la sponsorizzazione non condizionante di



> **Introduzione**

> **Il Percorso del paziente (Patient journey)**

- > Diagnosi e stratificazione del rischio
- > Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche
- > Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva
- > Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

> **Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente**

> **Conclusioni**

> **Bibliografia**

Introduzione

La Colangite Biliare Primitiva (PBC), è una malattia epatica autoimmune cronica caratterizzata da una colangite linfocitaria granulomatosa che porta alla distruzione progressiva dei dotti biliari interlobulari. Senza un intervento terapeutico efficace, l'infiammazione biliare e la colestasi cronica possono portare alla fibrosi epatica avanzata o cirrosi con conseguente insufficienza epatica progressiva e necessità di trapianto epatico.

Sebbene la PBC sia classificata come malattia rara, il suo impatto epidemiologico è significativo: l'incidenza globale è stimata attorno a 5,8 per 100.000 individui/anno, ma varia geograficamente, con tassi più elevati in Nord America ed Europa rispetto all'area Asia-Pacifico (1). In Italia, l'incidenza è stimata a 5,31 per 100.000 persone all'anno, con una prevalenza di circa 27,9 casi per 100.000 abitanti (2). Le donne sono maggiormente colpite dalla patologia, principalmente nella fascia di età tra i 40 e i 70 anni.

Dalla prima descrizione della malattia negli anni '50, nota come cirrosi biliare primitiva perché diagnosticata in fase avanzata con cirrosi e ittero conclamato (3) per cui l'unico trattamento possibile era il trapianto epatico, la prima grande rivoluzione consiste nell'introduzione dell'acido ursodesossicolico (UDCA) come terapia medica per questa malattia negli anni '90. L'impatto di questo farmaco sulla storia naturale della malattia è di tale portata che nel 2015, un panel di esperti ha ritenuto opportuno cambiare il nome, eliminando il termine cirrosi, in quanto non più adeguato a descrivere la malattia che nella maggior parte dei casi viene diagnosticata e gestita in stadio pre-cirrosi grazie anche all'avvento delle seconde linee di terapia (4).

L'eziologia della malattia rimane ad oggi non chiarita. È stata ipotizzata un'interazione tra suscettibilità genetica e fattori scatenanti ambientali. La lesione dei dotti biliari è mediata principalmente dai linfociti T CD4+ e CD8+, che attaccano le cellule epiteliali biliari, determinando infiammazione cronica e distruzione progressiva dei dotti biliari interlobulari. Questo danno immuno-mediato provoca colestasi e conseguente fibrosi (5,6). A riprova del contributo della risposta immunitaria alla patologia, la presenza in più del 90% dei pazienti degli anticorpi anti-mitocondrio (AMA), diretti contro la subunità E2 del complesso della piruvato deidrogenasi della membrana mitocondriale interna, che rappresentano marcatori archetipici della malattia.



Per la redazione dell'articolo si è fatto riferimento anche a una recente pubblicazione (7) nella quale dodici esperti italiani, sulla base di un'analisi approfondita delle evidenze scientifiche disponibili, hanno condiviso le loro valutazioni per fornire indicazioni sul percorso di cura del paziente con PBC.

PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS (PBC): EVOLVING APPROACHES AND EXPERT PERSPECTIVES

Pietro Invernizzi, Alessio Aghemo, Vincenza Calvaruso, Ana Lleo, Marco Marzioni, Fabio Piscaglia, Cristina Rigamonti, Umberto Vespasiani Gentilucci, Stefano Brillanti, Marco Carbone, Nora Cazzagon & Pietro Lampertico.

Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2026;20 (1):17-28.
[doi: 10.1080/17474124.2025.2601220](https://doi.org/10.1080/17474124.2025.2601220). Epub 2025 Dec 19

Il Percorso del paziente (Patient Journey)

La presentazione clinica della PBC è estremamente eterogenea. Il sospetto clinico di PBC può nascere in diverse situazioni.

Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi è incidentale e avviene in assenza di sintomi e a seguito dell'evidenza ad esami di routine di elevati livelli di fosfatasi alcalina (ALP) e gammaglutamiltranspeptidasi (GGT) o di positività ad anticorpi PBC-specifici testati nel setting di comorbidità reumatologiche o altri contesti clinici.

In una più piccola percentuale di pazienti la malattia si presenta sintomatica all'esordio con prurito, astenia o sintomi associati a patologie concomitanti come xerostomia o xeroftalmia nel caso della sindrome di Sjögren o artralgie in caso di comorbidità reumatologiche.

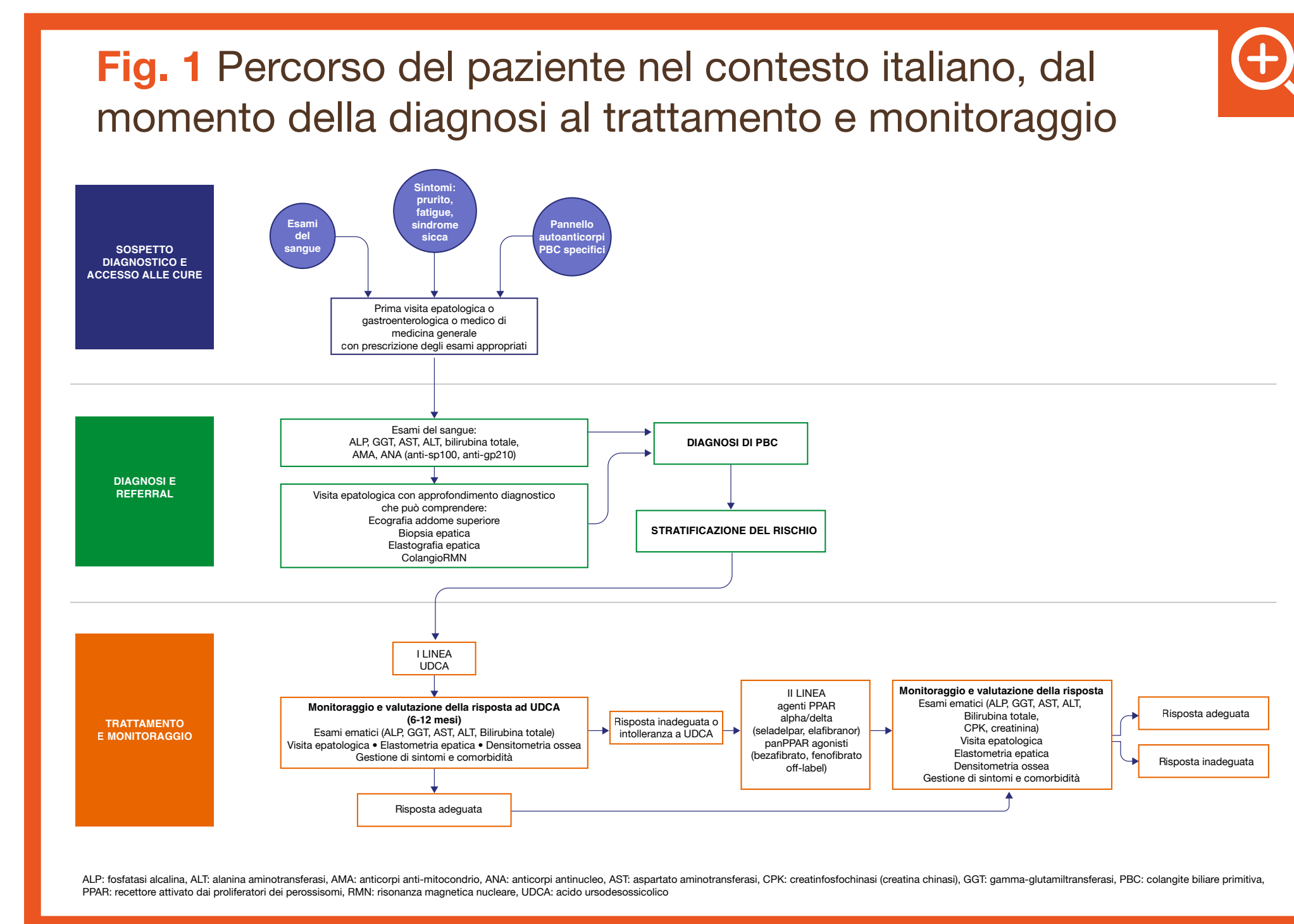
Questi diversi percorsi diagnostici evidenziano la necessità di una maggiore vigilanza clinica e di una collaborazione interdisciplinare per garantire una diagnosi precoce. Infatti, il riconoscimento tempestivo della PBC è cruciale per avviare strategie di gestione appropriate, prevenire la progressione della malattia e migliorare gli esiti a lungo termine (Figura 1).

Diagnosi e stratificazione del rischio

Nel sospetto diagnostico di PBC, il paziente dovrebbe essere inviato a un gastroenterologo/epatologo per la conferma diagnostica. Secondo le linee guida Europee (EASL) (8) e Americane (9), per la diagnosi di PBC devono sussistere almeno due dei seguenti 3 criteri:

- elevazione cronica (>6 mesi) dei livelli sierici di ALP in assenza di segni ostruttivi all'ecografia dell'addome;
- positività per anticorpi AMA con titolo >1:40 mediante immunofluorescenza indiretta, oppure positività per anticorpi antinucleo (ANA) specifici per PBC, in particolare anti-Sp100 e anti-gp210;
- evidenza istologica di colangite non suppurativa con distruzione dei dotti biliari interlobulari.

La positività per AMA rimane un elemento centrale nella diagnosi di PBC: la sua presenza, associata ad ALP elevata, conferisce un valore predittivo positivo superiore al 95%, rendendo non necessaria la biopsia epatica.



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Treatment and monitoring of patients with primary biliary cholangitis

Assessment and therapeutic management of symptoms and quality of life

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

La biopsia è indicata nei pazienti negativi per AMA e per ANA specifici per PBC, oppure quando i dati clinici e laboratoristici suggeriscono una variante o con la malattia metabolica o con l'epatite autoimmune (AIH) oppure nel dubbio diagnostico di altre condizioni epatiche in diagnosi differenziale o associate (10,11).

La ricerca degli autoanticorpi specifici ANA (sp100, gp210) non è attualmente raccomandata dalle linee guida europee nei pazienti con AMA positività (12). Tuttavia, la positività per anti-gp210, sia isolata sia in associazione con AMA, ha un valore prognostico indipendente (13).

Corpo come diagnosi

La prognosi della PBC è eterogenea. Una volta diagnosticata bisogna valutare ogni paziente sulla base delle sue caratteristiche cliniche e demografiche, dei marcatori biochimici e dello stadio di malattia. Questi elementi, infatti, sono alla base della stratificazione del rischio e ci permettono di distinguere i pazienti ad alto e basso rischio di progressione o di evento clinico e di definire target terapeutici e strategia di monitoraggio (**Figura 2**).

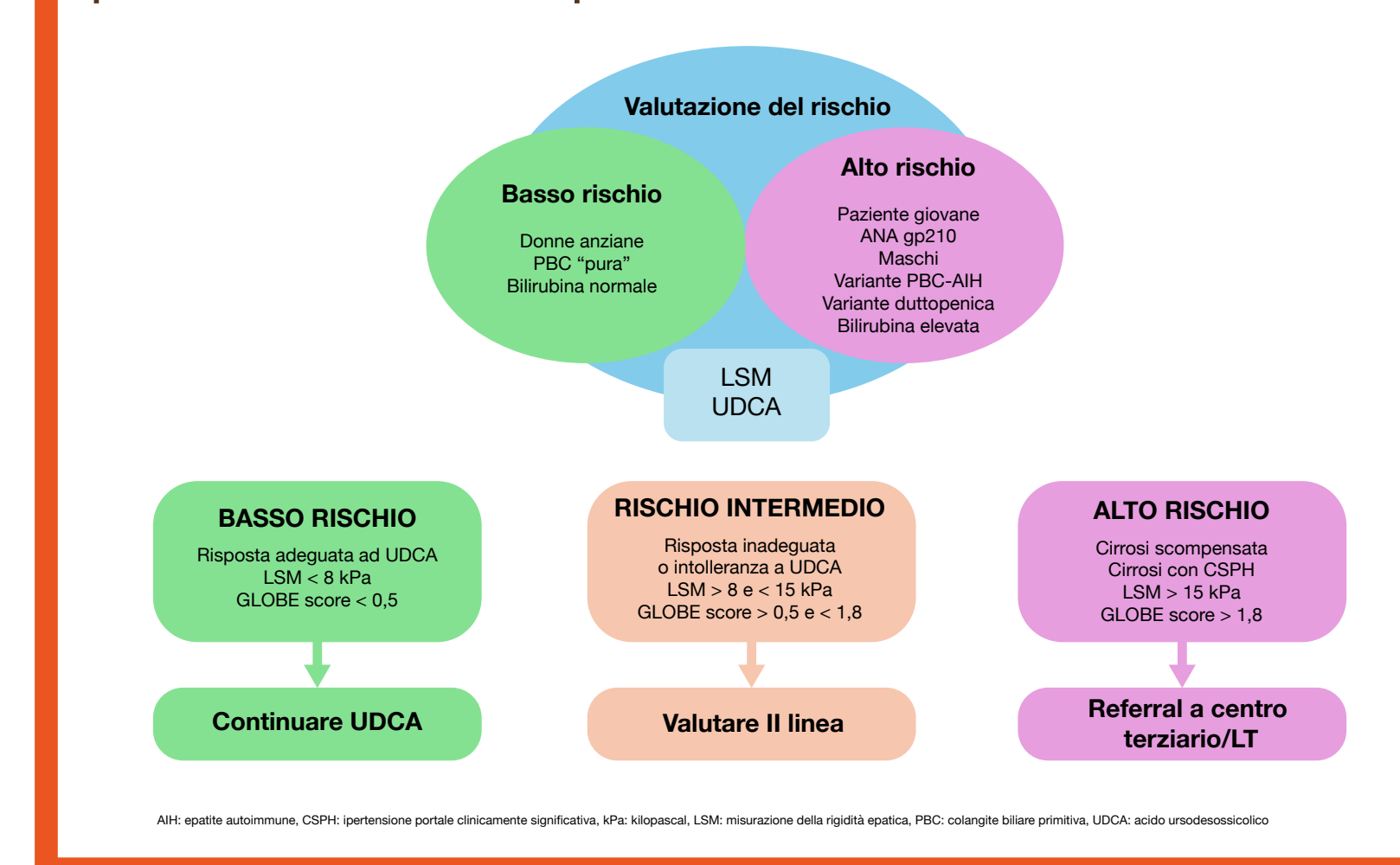
Caratteristiche cliniche ed epidemiologiche

- **Età alla diagnosi:** i pazienti con esordio di malattia più precoce hanno una maggiore probabilità di mancata risposta al trattamento di prima linea con acido ursodesossicolico (UDCA) e possono presentare sintomi più intensi (14–16). Questi pazienti richiedono pertanto un monitoraggio più ravvicinato e una precoce considerazione di strategie di terapia aggiuntiva se la risposta è subottimale.
- **Sesso:** gli uomini possono giungere all'osservazione più tardivamente e con malattia più avanzata (16). È opportuno evitare ritardi diagnostici e affrontare attivamente eventuali co-fattori di fibrosi [ad es. steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e malattia epatica alcol-associata (ALD)]. La malattia avanzata negli uomini è associata a un rischio più elevato di carcinoma epatocellulare (HCC) (17).

Marcatori biochimici e sierologici

- **Fosfatasi alcalina (ALP) e gamma-glutamil transferasi (GGT):** marcatori surrogati di outcome clinico nella malattia riflettono la colestasi. Il loro peso predittivo maggiore dopo trattamento con UDCA (18,19).
- **Bilirubina:** marcatore di colestasi, elevati valori sono indicativi di stadio di malattia avanzato e/o di duttopenia severa (20). Rappresenta un forte parametro prognostico nel breve-medio termine.

Fig. 2 Stratificazione del rischio e gestione personalizzata del paziente



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità
metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio
dei pazienti con colangite
biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica
dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

- **Aminotransferasi aspartato (AST) e alanina (ALT):** spesso risultano solo lievemente aumentate nei pazienti con PBC, riflettendo infiammazione epatica reattiva alla malattia biliare. Quando i loro valori sono sproporzionatamente elevati rispetto ai marker di colestasi e/o non si riducono in parallelo ad essi dopo terapia di prima linea, ciò deve far sospettare la variante PBC–AIH (21) e indurre a considerare l'esecuzione di biopsia epatica a conferma del dubbio (21). Infatti, la diagnosi di variante ha implicazioni prognostiche e richiede una gestione specifica dal punto di vista terapeutico con differenti endpoint clinici (22).
- **Anticorpi anti-gp210:** in alcune coorti sono stati associati a una progressione di malattia più aggressiva e possono affinare il profilo di rischio (12,13).

Stadio di malattia

Lo stadio di fibrosi alla diagnosi e la sua evoluzione durante il monitoraggio sono rilevanti dal punto di vista prognostico. I pazienti con fibrosi avanzata, indipendentemente dalla risposta alla terapia di prima linea, presentano un rischio aumentato di eventi clinici. Lo stadio di malattia dovrebbe essere valutato al basale con strumenti non invasivi, integrando la biopsia epatica in casi selezionati (10).

- **Misurazione della stiffness epatica (LSM) mediante elastografia transiente a vibrazione controllata (VCTE/FibroScan):** strumento non invasivo ampiamente disponibile e utilizzato nella pratica clinica come marcatore surrogato di fibrosi epatica. Alla diagnosi, cut-off doppi di $\leq 6,5$ kPa e > 11 kPa consentono rispettivamente di escludere o confermare la fibrosi avanzata (23). Al basale, la LSM ha un ruolo prognostico, con soglie suggerite di 8 kPa e 15 kPa per stratificare i pazienti in gruppi a rischio basso, intermedio e alto (24).

Inoltre, anche la LSM valutata longitudinalmente nel tempo ha un impatto sulla prognosi: variazioni relative nel tempo si associano a cambiamenti del rischio di eventi clinici maggiori (25). Tuttavia, le evidenze disponibili sul timing ottimale della rivalutazione elastografica nella PBC sono limitate.

In un'ottica pragmatica, e sulla scorta di dati retrospettivi e delle raccomandazioni dell'EASL, è stata proposta una soglia di 10 kPa come valore di attenzione per identificare pazienti con maggiore probabilità di malattia epatica avanzata. Nei pazienti con valori di LSM superiori a 10 kPa, una rivalutazione annuale della LSM può essere utile per intercettare precocemente un eventuale peggioramento e, insieme alla biochimica e al profilo clinico complessivo, orientare un eventuale adeguamento terapeutico e/o l'attivazione di strategie di sorveglianza per le complicanze della fibrosi avanzata (ad esempio screening per varici ed epatocarcinoma, quando appropriato). Al contrario, nei pazienti senza evidenza di fibrosi avanzata, con malattia stabile e risposta biochimica completa, si può considerare un intervallo più lungo, pari a 2–3 anni, tra le valutazioni elastografiche, riflettendo il minor rischio di progressione in questo sottogruppo.

- **Biopsia epatica:** rimane il gold standard per la stadiazione della fibrosi, ma attualmente è raccomandata solo nel sospetto di sindromi *varianti* o comorbidità epatiche, oppure in assenza di autoanticorpi specifici di malattia (26–29).

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Una volta posta la diagnosi di colangite biliare primitiva (PBC), la presa in carico non può limitarsi alla sola valutazione epatologica e alla risposta biochimica alla terapia. Per ottimizzare follow-up e trattamento e per costruire un gruppo multidisciplinare realmente efficace, è necessario identificare e inquadrare sistematicamente le comorbidità che frequentemente si associano alla PBC, poiché possono influenzare sia la progressione di malattia sia la tollerabilità dei trattamenti (30) (**Tabella 1**). Ne deriva un approccio *patient-centered* che integra profilo clinico, metabolico e immunologico, e consente di personalizzare obiettivi terapeutici e monitoraggio nel lungo periodo (30).

Profilo metabolico, dislipidemia e rischio cardiovascolare

I pazienti con PBC presentano spesso un profilo lipidico caratteristico. L'iperlipidemia interessa fino all'80% dei pazienti, ma i meccanismi sottostanti differiscono da quelli della dislipidemia *classica* (31). La colestasi intraepatica riduce la secrezione di acidi biliari nel duodeno, alterando metabolismo e trasporto dei lipidi endogeni e dietetici: la disregolazione dell'omeostasi degli acidi biliari compromette trasporto ed escrezione del colesterolo, favorendo la formazione di particelle lipoproteiche anomale e uno squilibrio del profilo lipidico (con possibile incremento dei trigliceridi circolanti) (31). Sul piano fenotipico, la dislipidemia nella PBC è spesso caratterizzata da incremento di HDL e dalla presenza della lipoproteina X, particella ricca di fosfolipidi e colesterolo non esterificato, ritenuta meno aterogena rispetto a LDL ossidato.

Di conseguenza, nonostante livelli sierici elevati, il rischio cardiovascolare può non aumentare in modo proporzionale rispetto alla popolazione generale; tuttavia, in presenza di sindrome metabolica concomitante, il rischio va gestito con particolare attenzione.

Tab. 1 Comorbidità nei pazienti con PBC

Comorbidità autoimmuni	Strumento di valutazione	Risultati
Liu et al (2021, n = 505)	Revisione sistematica delle cartelle cliniche	35% dei pazienti avevano almeno una comorbidità autoimmune, 35% una sola comorbidità: SS (26,3%), AIH (7,1%), AR (1,4%), tiroidite autoimmune (1,6%), LES 0,4%. Non sono state riscontrate differenze nei tassi di risposta all'UDCA tra il gruppo con PBC e il gruppo PBC-SS, né tra il gruppo con PBC e quello con PBC complicata da malattie autoimmuni (AID) (in entrambi i casi P > 0,05). La sopravvivenza globale dei pazienti nei gruppi PBC-AIH e PBC-SS era più breve rispetto a quello dei pazienti con sola PBC (P < 0,001).
Chen et al (2022, n=985)	Revisione sistematica delle cartelle cliniche, follow up telefonico	Il 25,1% dei pazienti con PBC presentava almeno una malattia extraepatica autoimmune (EHA): la sindrome di Sjögren (14,2%), AR (5,7%), tiroidite di Hashimoto (4,6%). Le malattie EHA erano più comuni nelle donne (P < 0,001) e nei pazienti con familiarità per malattie autoimmuni (P = 0,017). Non vi erano differenze tra i pazienti con PBC con e senza malattie EHA per quanto riguarda: i tassi di risposta biochimica all'acido ursodesossicolico (UDCA), l'incidenza di eventi epatici o la sopravvivenza libera da trapianto.
Efe et al (2021, n = 1554)	Revisione sistematica delle cartelle cliniche	Sono state diagnosticate complessivamente 35 diverse malattie autoimmuni extraepatiche (EHA) in 440 pazienti con PBC (28,3%). I pazienti con EHA erano più spesso di sesso femminile (92,5% vs 86,1%, P < 0,001) e più frequentemente sieropositivi per anticorpi anti-mitocondrio (AMA) (88% vs 84%, P = 0,05) e per anticorpi antinucleo (ANA) e/o anti-muscolo liscio (SMA) (53,8% vs 43,6%, P = 0,005). Nel complesso, la sopravvivenza libera da eventi non differiva tra pazienti con e senza EHA (90,8% vs 90,7%, P = 0,53, log-rank), e la coesistenza delle EHA non influenzava l'esito clinico.
Comorbidità metabolismo osseo		
Schonau et al (2023, n= 3980)	Studio prospettico del registro nazionale svedese, valutazione dell'incidenza di fratture	Le persone con PBC (n = 3980) mostravano un rischio più elevato di fratture in tutti i timepoint durante il follow-up rispetto ai controlli appaiati (n = 37.196), sia negli uomini sia nelle donne. A 5 anni di follow-up, l'incidenza cumulativa di qualsiasi frattura nelle persone con PBC era 16,8% (15,6-18,1) vs a 11,6% (11,3-12,0) nei controlli. Il tasso di fratture osteoporotiche era particolarmente elevato con aHR = 1,9 (1,7-2,0). La mortalità a 30 giorni e a 1 anno dopo una frattura era significativamente più alta nelle persone con PBC rispetto ai controlli che avevano anch'essi avuto una frattura (aHR = 2,2; (1,5-3,2; e aHR = 2,0; IC 95% = 1,7-2,4).
Arase et al (2025, n = 41)	Trial multicentrico randomizzato open-label di non inferiorità di denosumab vs zoledronato in pazienti con PBC e osteoporosi	41 (87,2%) pazienti hanno completato lo studio (denosumab: n = 21; zoledronato: n = 20). A 12 mesi, la densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare è aumentata del 7,5% nel gruppo denosumab e del 6,4% nel gruppo ZOL, dimostrando la non inferiorità del denosumab (IC 95%: -1,6% a 3,8%). L'incidenza di eventi avversi è risultata significativamente più bassa nel gruppo denosumab rispetto al gruppo ZOL (14,3% vs 50,0%, p = 0,013).

AIH: epatite autoimmune, AR: artrite reumatoide, EHA: malattie autoimmuni extraepatiche, LES: lupus eritematoso sistemico, PBC: colangite biliare primitiva, SS: sclerosi sistemica, UDCA: acido ursodesossicolico

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Quando è presente un disequilibrio lipidico, i farmaci ipolipemizzanti dovrebbero essere prescritti secondo la pratica clinica standard (78,32). Se l'alterazione persiste nonostante il trattamento della PBC, è opportuno rivalutare congiuntamente la gestione della PBC e della comorbidità, in base alle condizioni complessive del paziente (8,32).

Un errore frequente nella pratica clinica è la sospensione o il sottodosaggio delle statine per timore di epatotossicità: le evidenze e le raccomandazioni correnti supportano l'impiego delle statine nella PBC quando indicato dal rischio cardiovascolare, con cautela nei pazienti con cirrosi scompensata.

Per quanto riguarda la sindrome metabolica, la sua prevalenza nei pazienti con PBC è riportata intorno al 28,6% (33). Pur non emergendo sempre un chiaro incremento della prevalenza di diabete rispetto alla popolazione generale, la presenza di diabete e obesità può accelerare la progressione della fibrosi epatica e associarsi a una risposta meno favorevole alle terapie; per questo richiede identificazione precoce e gestione integrata.

Comorbidità autoimmuni sistemiche associate

Un ampio spettro di patologie autoimmuni può coesistere con la PBC (**Tabella 2**); tra le più frequentemente riportate figurano la sindrome di Sjögren, la tiroidite autoimmune e l'artrite reumatoide (34–36).

L'associazione più forte è con la sindrome di Sjögren (sindrome secca), spesso caratterizzata da xerostomia e xeroftalmia (e talora secchezza vaginale); le misure di idratazione e la gestione sintomatica sono essenziali, soprattutto nei casi di xerostomia severa con rischio di carie dentarie e candidosi orale (8). Le malattie tiroidee autoimmuni possono interessare fino al 25% dei pazienti con PBC, seguite da artrite reumatoide, sclerosi sistemica/sclerodermia limitata, celiachia, anemia autoimmune e, meno frequentemente, comorbidità autoimmuni dermatologiche, polmonari, renali e neurologiche (30,37,38).

Tab. 2 Studi sul burden dei sintomi e la qualità di vita dei pazienti con PBC

Sintomo	Strumento di valutazione	Risultati
Prurito		
Hegade et al (2019, n= 2194)	PBC-40	73,5% avevano prurito: 34,5% persistente e 11,7% severo; giovane età alla diagnosi e ALP più elevata a 12 mesi dalla diagnosi erano associati al prurito persistente.
Mayo et al (2023, n=211)	PBC-40, 5-D itch, PROMIS (survey fatigue)	81% avevano prurito, i pazienti che riportavano prurito clinicamente significativo (30%) con punteggi peggiori in ciascun dominio del PBC-40 e del 5-D itch, avevano più frequentemente cirosi e livelli peggiori di fatigue.
Gungabissoon et al (2024, n=225)	PBC-40	88,9% avevano prurito, con prurito clinicamente significativo (itch domain ≥ 7) riportato dal 53,3% dei pazienti; mentre solo il 39,1% aveva un record medico del prurito in cartella clinica.
Fatigue		
Goldblatt et al (2002; n=136 PBC, n=136 controlli sani, n=38 AIH)	Fatigue Impact Scale	Il punteggio della Median Fatigue Impact Scale era significativamente più alto nei pazienti con PBC rispetto ai controlli della comunità (40 [0-138] vs 28 [0-156]; p<0,0001) e ai controlli costituiti da pazienti con AIH (20,5 [0-145]; p<0,05); i punteggi di fatica tra coloro che avevano subito un trapianto di fegato erano sovrapponibili a quelli dei pazienti non trapiantati con malattia avanzata.
Newton et al (2006; n=48 donne con PBC e 48 controlli sani)	PBC-40, Fatigue Impact Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale	La qualità globale del sonno, valutata tramite il Pittsburgh Sleep Quality Index, era significativamente più bassa nel gruppo con PBC; i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale erano significativamente più alti nei pazienti con PBC rispetto ai controlli; la gravità della fatica mostrava un'associazione con i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale.
Jones et al (2010; n=136 PBC e 136 controlli dalla popolazione generale)	Fatigue Impact Scale	Nel corso di 9 anni di follow-up, la gravità della fatigue è aumentata nei pazienti con PBC; gli individui con punteggi elevati di fatigue hanno mostrato, nel periodo di follow-up successivo, un rischio significativamente maggiore di morte o di necessità di trapianto di fegato rispetto al gruppo con punteggi di fatica bassi.
Al-Harthy et al (2010; n=323)	PBC-40	Il 94% presentava fatigue, considerata il sintomo peggiore (o uno dei peggiori) nel 44%; l'età mostrava una relazione inversa con la fatigue, mentre BMI, prurito, sintomi secca, fibromialgia e sclerodermia risultavano positivamente associati.
Carbone et al (2013; n=31 PBC post trapianto; 31 controlli sani e 124 PBC senza trapianto)	PBC-40	Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra MELD e fatigue prima del trapianto di fegato nei pazienti con PBC; il punteggio di fatigue dopo il trapianto di fegato era sostanzialmente più basso rispetto a quello pre-trapianto; tuttavia, il 44% presentava ancora fatigue moderata-grave a 2 anni dal trapianto; i punteggi di fatigue a 2 anni erano più alti nella coorte di pazienti con PBC sottoposti a trapianto di fegato rispetto a una coorte di controlli della comunità.
Qualità di vita globale		
Mells et al (2013; n=2402)	PBC-40, Epworth Sleepiness Scale, Orthostatic Grading Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale	La percezione di una scarsa qualità di vita e di uno stato di salute compromesso era comune nei pazienti con PBC (rispettivamente 35% e 46%); la fatigue era un fattore principale sia nella cattiva percezione della salute sia nella riduzione della qualità di vita correlata alla salute, ed era il sintomo con il maggiore impatto in termini assoluti, mentre il prurito mostrava l'effetto più basso.
Rice et al (2021; n=2240)	EQ-5D-5L	Il 79% presentava almeno un sintomo (fatigue 63,4%) e il 25% almeno una complicanza; il dolore osseo era associato a una perdita di qualità di vita correlata alla salute maggiore rispetto a fatigue e prurito; l'uso di UDCA era associato a un miglioramento significativo della qualità di vita correlata alla salute; le persone con PBC senza complicanze né sintomi correlati alla PBC mostravano una qualità di vita correlata alla salute molto elevata (0,917 all'indice EQ-5D-5L).
Liu et al (2021; n=383)	PBC-40 e scala numerica per il prurito	La qualità di vita correlata alla salute dei pazienti con PBC risultava significativamente compromessa e variava in base a sesso, età e BMI; le donne avevano punteggi significativamente più alti rispetto agli uomini nei domini dei sintomi e cognitivo, mentre il dominio della fatigue era più elevato nei pazienti più anziani.

BMI: indice di massa corporea, MELD: punteggio Model for End-Stage Liver Disease, PBC: colangite biliare primitiva, UDCA: acido ursodesossicolico

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Una meta-analisi recente ha riportato una prevalenza aggregata di celiachia pari a 1,53% nei pazienti con PBC, sovrapponibile a quella della popolazione generale (~1%), dato che non supporta uno screening routinario universale per celiachia in tutti i pazienti con PBC (39). Le linee guida UK suggeriscono invece, al basale, uno screening mirato per comorbidità autoimmuni concomitanti (es. celiachia, tiroidopatie, Sjögren) (37). Nel follow-up, la ricerca di comorbidità autoimmuni dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di sintomi suggestivi o di fatigue che possa essere attribuibile a cause alternative (es. anemia o ipotiroidismo) (8,37).

Dal punto di vista clinico, riconoscere queste associazioni è cruciale perché sintomi come secchezza (Sjögren) o astenia (ipotiroidismo/anemia) possono sovrapporsi a quelli della PBC e condizionare significativamente qualità di vita, aderenza terapeutica e appropriatezza del percorso di cura.

Metabolismo osseo: osteoporosi e rischio di frattura

La PBC è associata a un aumento significativo del rischio di osteoporosi (RR 2,79) e di fratture (OR 1,86), nonché a una maggiore mortalità post-frattura rispetto alla popolazione generale (40,41). Per questo si raccomandano valutazione densitometrica (DXA) al basale e controlli regolari ogni 2–3 anni, insieme alla valutazione annuale di vitamina D, calcemia, fosforemia e PTH (5,10); l'integrazione di calcio (quando indicata) è raccomandata (8).

Le cause sono multifattoriali: colestasi cronica, possibile malassorbimento di vitamina D e infiammazione sistemica contribuiscono alla perdita di massa ossea. In termini di trattamento, uno studio open-label che ha confrontato denosumab e acido zoledronico in pazienti con PBC ha mostrato che denosumab è un'opzione sicura ed efficace per l'osteoporosi in questa popolazione (42).

Gestione integrata: razionale e composizione del gruppo multidisciplinare per la gestione delle comorbidità

Il razionale clinico è chiaro: riconoscere precocemente le comorbidità è fondamentale per comprendere la natura multifattoriale della condizione clinica e impostare un approccio terapeutico personalizzato (29). In questa prospettiva, la base per una strategia di lungo periodo efficace, sicura e ben tollerata risiede in una diagnosi iniziale *multidimensionale*, che includa non solo gli aspetti epatologici ma l'intero profilo clinico e metabolico del paziente (29).

Operativamente, una presa in carico multidisciplinare dovrebbe integrare almeno epatologo, medico internista/endocrinologo (rischio cardiometabolico, MASLD/diabete), e specialista del metabolismo osseo (supplementazione di calcio/vitamina D, bisfosfonati o denosumab), con coinvolgimento di reumatologo (comorbidità autoimmuni) per una gestione coerente e realmente centrata sul paziente.



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Treatment and monitoring of patients with primary biliary cholangitis

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Il trattamento del paziente con PBC è attualmente guidato da due principali ambiti di valutazione della malattia. Uno è la prevenzione della sua progressione verso la fibrosi avanzata/cirrosi e l'altro è la gestione del peso dei sintomi legati o associati ad essa che possono influire sulla qualità di vita (QoL) indipendentemente dallo stadio o dall'attività di malattia (43–45) **(Tabella 2) (Figura 3)**.

La gestione della PBC si basa attualmente su un algoritmo terapeutico **(Figura 3)** modulato sulla risposta individuale del paziente, includendo opzioni di prima e seconda linea. La sola terapia approvata di prima linea è l'acido ursodesossicolico (UDCA), somministrato per via orale alla dose ottimale di 13–15 mg/kg/die. L'UDCA ha dimostrato efficacia nel migliorare la biochimica epatica, nel ritardare la progressione istologica, nel ridurre il rischio di varici esofagee e nel migliorare la sopravvivenza libera da trapianto (8).

La risposta all'UDCA è variabile e richiede una valutazione tramite parametri biochimici quali ALP e bilirubina, secondo criteri di risposta consolidati **(Tabella 3)**. Se tollerato, l'UDCA è generalmente raccomandato a vita (37).

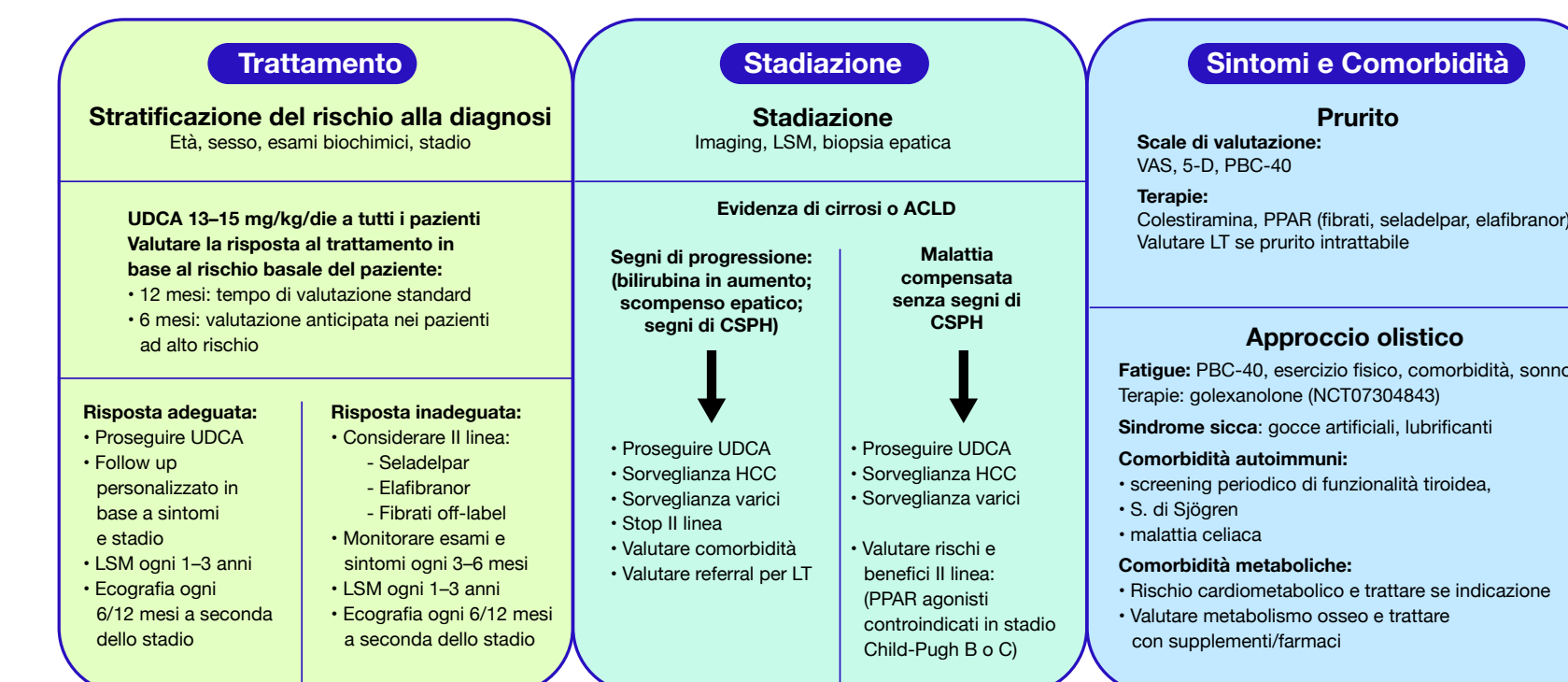
Tuttavia, circa il 25–40% dei pazienti non risponde alla terapia di prima linea o, nel 3–5% dei casi non è tollerata. Pertanto, in caso di risposta incompleta, si valuta l'accesso a una terapia di seconda linea in associazione all'UDCA. Anche in assenza di risposta, è stato dimostrato che la terapia con UDCA riduce l'incidenza di esiti epatici avversi (46).

Come definire la risposta

La risposta biochimica all'UDCA viene tradizionalmente valutata dopo 12 mesi di trattamento utilizzando criteri categorici (dicotomici) (47–52) oppure continui (14,15). Tra le definizioni dicotomiche, i criteri Toronto/POISE (ALP < 1,67x il limite superiore della norma [ULN], riduzione dell'ALP ≥15% e bilirubina nella norma) sono particolarmente rilevanti perché il POISE è l'endpoint utilizzato negli studi di fase 3 che hanno supportato l'approvazione delle terapie di seconda linea (53–55), mentre i criteri di Toronto modificati con valutazione a 12 mesi sono stati richiamati, in alcuni Paesi tra cui l'Italia, nei percorsi di rimborso dell'acido obeticolico.

Accanto alle definizioni dicotomiche, i punteggi di rischio continui (ossia il GLOBE score (15) e l'UK-PBC score (14) forniscono una stima graduata della prognosi a lungo termine. Nei dati di coorte, una riduzione del GLOBE score indotta dall'UDCA dopo 1 anno è associata a un miglioramento della sopravvivenza libera da trapianto, soprattutto nei pazienti con rischio basale più elevato (56). Tuttavia, allo stato attuale non vi sono evidenze che consentano di stabilire quali cut-off di risposta debbano essere preferiti in termini di maggiore efficacia.

Fig. 3 Gestione integrata del paziente con PBC



S-D: scala a 5 dimensioni (EQ-5D); ACLD: malattia epatica cronica avanzata; CSPH: ipertensione portale clinicamente significativa; HCC: carcinoma epatocellulare; LSM: misurazione della rigidità epatica; PPAR: recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi; UDCA: acido ursodesossicolico; VAS: scala analogico-visiva

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

L'approccio attuale enfatizza anche il criterio di *ottimizzazione della risposta (deep response)*: oltre alla classificazione dicotomica responder/non-responder, valori più bassi dei marker colestatici – in particolare dell'ALP – si traducono in una prognosi migliore. Analisi dal registro internazionale del *Global PBC Study Group* hanno mostrato che la normalizzazione dell'ALP e/o una bilirubina $\leq 0,6 \times \text{ULN}$ si associano

a un rischio significativamente inferiore di eventi clinici (57). Inoltre, la risposta biochimica è dinamica: alcuni pazienti possono perdere la risposta durante il follow-up e andare incontro a un aumento del rischio di esiti sfavorevoli, a sottolineare l'importanza di raggiungere uno stato biochimico a minor rischio (58, 59). Tuttavia, anche il mantenimento della risposta nel tempo è rilevante: *Kowdley e colleghi* hanno dimostrato che maggiore è il tempo in cui il paziente ha valori di ALP e bilirubina maggiori rispetto alla norma più incrementa il rischio di sviluppare eventi clinici (59).

Quando definire la risposta

Per quanto riguarda la tempistica della valutazione, sebbene 12 mesi restino il time-point standard, una valutazione più precoce può essere utile nei pazienti a più alto rischio. Dati dal *Global PBC Study Group* suggeriscono che i pazienti con ALP $> 1,9 \times \text{ULN}$ a 6 mesi hanno una probabilità di circa 90% di non soddisfare i criteri POISE a 12 mesi (60), supportando la necessità di considerare strategie di aggiunta di terapie di seconda linea in anticipo rispetto ai 12 mesi in casi selezionati. Un ulteriore strumento orientato a un'identificazione più precoce del rischio è l'UDCA Response Score (URS), che predice la probabilità di risposta a 12 mesi prima dell'inizio dell'UDCA utilizzando ALP basale, bilirubina, aminotransferasi, età alla diagnosi e tempo tra diagnosi e avvio del trattamento (61).

Pertanto, il paradigma terapeutico storico, basato su un approccio *wait-to-fail*, ovvero attendere il fallimento della terapia di prima linea per 12 mesi prima di intervenire, sta lasciando il posto a strategie più proattive e personalizzate che definiscono il rischio e anticipano il trattamento sulla base della probabilità del paziente di non risposta alla terapia (60,61).

Tab. 3 Score dicotomici e continui di risposta all'UDCA

Score di risposta dicotomici	Score	Time point	Definizione della risposta a UDCA	Outcome
	Barcelona	12 mesi	riduzione $> 40\%$ di ALP o normalizzazione ALP	
	Paris I	12 mesi	ALP $< 3 \times \text{ULN}$, AST $< 2 \times \text{ULN}$ e Tbil $\leq 1 \text{ mg/dl}$	
	Rotterdam	12 mesi	normalizzazione Tbil e/o albumina	
	Toronto	24 mesi	ALP $\leq 1,67 \times \text{ULN}$	
	Paris II	12 mesi	ALP $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, AST $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ and Tbil $\leq 1 \text{ mg/dl}$	
	Ehim	6 mesi	riduzione $\geq 70\%$ GGT	
	POISE	12 mesi	ALP $\leq 1,67 \times \text{ULN}$, riduzione dell'ALP $\geq 15\%$ e bilirubina nella norma	
Score di risposta continui			Parametri	
	GLOBE		Alb, PLTS, Tbil, ALP a 12 mesi, età all'inizio di UDCA	Sopravvivenza libera da trapianto a 3,5, e 10 anni
	UK-PBC		Alb e PLTS alla diagnosi; Tbil, ALP e transaminasi a 12 mesi	Rischio di LT o morte epato-correlata a 5, 10, e 15 anni

Alb: albumina, ALP: fosfatasi alcalina, AST: aspartato aminotransferasi, GGT: gamma-glutamilttransferasi, LT: trapianto di fegato, PLTS: piastrine, Tbil: bilirubina totale, ULN: limite superiore di normalità



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Terapie di seconda linea

Fino a giugno 2024, l'acido obeticolico (OCA) ha rappresentato l'unica opzione terapeutica approvata di seconda linea per pazienti con risposta inadeguata o intolleranza all'UDCA, rispettivamente in associazione con UDCA o in monoterapia (10). Il recente ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA e la successiva rimozione dal mercato statunitense su richiesta della FDA hanno determinato, in alcuni Paesi, un vuoto terapeutico, lasciando i clinici senza alternative autorizzate per questa popolazione. Inoltre, le ragioni che hanno portato alla sospensione della commercializzazione – ossia il mancato raggiungimento di endpoint relativi agli outcome epatici nel trial confermatario (62) – hanno alimentato un dibattito ampio e tuttora in corso nella comunità scientifica (63,64).

Attualmente tra le alternative disponibili come terapia di seconda linea per la PBC troviamo i PPAR agonisti (**Tabella 4**). I PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) sono recettori nucleari coinvolti nella regolazione di geni associati al metabolismo, all'infiammazione e alla fibrosi (**Tabella 5**). Tra le diverse isoforme, PPAR- α e PPAR- δ rivestono una particolare rilevanza nella PBC. Il PPAR- α , espresso principalmente in fegato, muscolo scheletrico, cuore e reni, potenzia l'ossidazione degli acidi grassi e modula il metabolismo degli acidi biliari riducendone la sintesi, promuovendo i processi di detossificazione e limitandone la tossicità. Il PPAR- δ , più ampiamente distribuito e presente in diverse popolazioni cellulari epatiche – tra cui epatociti, colangiociti, cellule di Kupffer e cellule stellate – esercita effetti antinfiammatori, influenza il metabolismo degli acidi biliari e l'omeostasi lipidica, e favorisce l'ossidazione degli acidi grassi.

Tab. 4 Studi clinici delle seconde linee terapeutiche nella PBC

Trial (anno)	Numero di pazienti (placebo/trattamento)	Età media	Sesso F (%)	ALP Basale (U/L)	Cirrosi (%)	Durata (settimane)	Molecola	Trattamento	Criteri di inclusione	Risposta biochimica	Risposta aggiustata per placebo	% riduzione ALP	% normalizzazione ALP	Effetto su prurito	Sicurezza
POISE (2016)	73/143	56 (SD 11)	90,70%	323	20%	52	Agonista FXR	OCA 10 mg; OCA 5-10 mg	ALP $\geq 1,67 \times$ ULN o bilirubina totale $1-2 \times$ ULN	47%; 46%	37%; 36%	39%; 32,6%	NA; NA	aumentato	8 pazienti (4%) discontinuazione per prurito, AE più comune (68% e 56%); transitorio aumento di colesterolo totale e HDL, aumento di LDL
BEZURSO (2018)	50/50	53 (SD 9)	95%	243	19%	104	Agonista Pan-PPAR	Bezafibrato 400 mg	Criteri Parigi II	NA	NA	60%	67%	diminuito	Aumento creatinina +5% vs -3% placebo
ChiCTR1800020160 (2022)	24/24	51,5 (SD 11,7)	79,20%	174	0%	52	Agonista Pan-PPAR	Fenofibrato 200 mg	ALP > ULN, o GGT > ULN, o bilirubina totale > ULN e concomitante dislipidemia	20,8% (normalizzazione di ALP, GGT e Tbil)	20,8%	37%	54%	diminuito	1 sospensione per evento avverso serio (aumento ALT), riportati anche aumento ALT e creatinina con riduzione di dose. Nessun AE nel gruppo di controllo
NCT02823353 (2023)	60/57	52 (SD 9)	89,50%	277	4,30%	52	Agonista Pan-PPAR	Fenofibrato 200 mg + UDCA 13-15 mg/kg/die	PBC alla diagnosi, naive a UDCA	81,4% (Barcellona)	17,10%	36%	62%	non riportato beneficio	1 AE prurito con discontinuazione; AE maggiori nel gruppo con terapia combinata UDCA + Fenofibrato, con aumento transitorio di transaminasi e creatinina; eventi epatici (ascite/sanguinamento digestivo) osservati in pazienti con cirrosi
RESPONSE (2024)	65/128	57 (SD 10)	94,80%	315	14,10%	52	Agonista PPAR- δ	Seladelpar 10 mg	ALP $\geq 1,67 \times$ ULN e bilirubina totale $< 2 \times$ ULN	61,70%	41,70%	42,20%	25%	diminuito	AE non statisticamente differenti tra i due gruppi; 1 sanguinamento variciale in paziente cirrotico trattato con seladelpar
ELATIVE (2024)	53/108	58 (SD 8)	95,70%	322	8%	52	Agonista PPAR- α/δ	Elafibrator 80 mg	ALP $\geq 1,67 \times$ ULN e bilirubina totale $< 2 \times$ ULN	51%	47%	40,60%	15%	diminuito	CPK e miopatia, CPK elevate con discontinuazione del farmaco in 4 (3,7%) (pazienti con terapia con statine concomitanti, IRC, ipotiroidismo)

AE: eventi avversi, ALP: fosfatasi alcalina, ALT: alanina aminotransferasi, CPK: creatinfosfochinasi (creatina chinasi), FXR: recettore X farnesoide, GGT: gamma-glutamilttransferasi, HDL: lipoproteine ad alta densità, IRC: insufficienza renale cronica, LDL: lipoproteine a bassa densità, PPAR: recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi, ULN: limite superiore di normalità



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Attualmente in pratica clinica sono disponibili diversi PPAR agonisti: bezafibrato e fenofibrato (off-label) e i due nuovi PPAR agonisti recentemente registrati dall' *Agenzia Europea per i Medicinali* (EMA) elafibranor, primo agonista duale PPAR- α/δ e seladelpar, agonista selettivo PPAR- δ (65, 66).

Tab. 5 Caratteristiche e differenze dei PPAR agonisti utilizzati in pratica clinica

Molecola	Selettività PPAR	Meccanismo d'azione	Effetti clinici	Status in PBC
Fenofibrato	PPAR- α	PPAR- α : azione su metabolismo lipidico/ossidazione con azione anti infiammatoria, modulazione del metabolismo degli acidi biliari	Miglioramento della ALP; effetto sul prurito variabile	Off-label (Linee guida americane lo citano come opzione di II linea)
Bezafibrato	pan-PPAR ($\alpha/\delta/\gamma$)	Pan-PPAR ($\alpha/\delta/\gamma$): azione trascrizionale più ad "ampio spettro" trascrizionale, con effetto su biochimica epatica ma con maggior rischio di AE/ interazioni	Miglioramento della ALP ed effetto sul prurito	Off-label come II linea, supportato da dati robusti (RTC BEZURSO; studio retrospettivo, n=746, 3932 anni-pz: associato a calo di mortalità per tutte le cause di trapianto (aHR 0,325) e di mortalità epatica o trapianto (aHR 0,275)) rispetto a UDCA in monoterapia.
Elafibranor	PPAR- α/δ	PPAR- α/δ : azione con potenziale modulazione "complementare" di metabolismo degli acidi biliari e infiammazione e omeostasi lipidica	Miglioramento biochimico vs placebo	Approvazione condizionale FDA/EMA
Seladelpar	PPAR- δ	PPAR- δ : azione su pathway legati alla modulazione del metabolismo degli acidi biliari, con riduzione dell'infiammazione e della molecola pruritogena IL-31	Miglioramento della ALP e del prurito	Approvazione condizionale FDA/EMA

ALP: fosfatasi alcalina, EMA: Agenzia Europea per i Medicinali, FDA: Food and Drug Administration, GFR: velocità di filtrazione glomerulare, PPAR: recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi, RTC: studio clinico randomizzato e controllato, UDCA: acido ursodesossicolico

Gestione dei pazienti con profilo ad alto rischio

Nella valutazione del rischio della PBC in fase diagnostica e di monitoraggio si dovrebbe includere non solo severità e stadio di malattia (sulla base della biochimica epatica e dei marker di fibrosi), ma anche comorbidità e potenziali complicanze correlate al trattamento. La gestione deve essere personalizzata, poiché scelte inappropriate possono esporre i pazienti a danni clinicamente rilevanti. È importante sottolineare che, eccetto nei casi di cirrosi avanzata, i pazienti con PBC non presentano un rischio aumentato di eventi avversi da statine rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, l'associazione statina + fibrato, spesso utilizzata nei casi di risposta inadeguata all'UDCA, può aumentare il rischio di miopatia (67). È necessaria cautela anche nei pazienti diabetici, nei quali il trattamento può essere sottostimato per timore di epatotossicità. In tale contesto può verificarsi un passaggio inappropriato da metformina a insulina, con aumento ponderale e possibile peggioramento della steatosi epatica; è quindi essenziale mantenere un equilibrio tra efficacia e sicurezza, evitando modifiche non giustificate rispetto allo standard terapeutico di ciascuna condizione. Inoltre, poiché la malattia colpisce prevalentemente donne sopra i 35 anni, è importante valutare le pazienti in post-menopausa in terapia ormonale sostitutiva (HRT). Nonostante le preoccupazioni sul rischio cardiovascolare, l'HRT non è controindicata nella PBC e si raccomanda una presa in carico coordinata con il ginecologo (68).

Infine, i pazienti con cirrosi richiedono particolare attenzione, dato il maggior rischio di eventi avversi durante il trattamento della PBC (9).

Nella cirrosi compensata, le terapie disponibili hanno finora richiesto cautela per profili di sicurezza talora sfavorevoli. In questo contesto, l'emergere di nuove opzioni terapeutiche, come gli agonisti PPAR, potrebbe offrire un migliore bilancio beneficio-rischio, come suggerito dai dati clinici disponibili (54,55) che, sebbene limitati, appaiono incoraggianti. Questi risultati preliminari rappresentano un'evoluzione significativa nella gestione della PBC e contribuiscono a rispondere a un bisogno clinico attuale. Tuttavia, l'esperienza nei pazienti con cirrosi compensata rimane limitata e basata su un piccolo sottogruppo arruolato nei trial regolatori, rendendo necessaria conferma in contesti real-world.

Al contrario, l'impiego di questi agenti nella cirrosi scompensata costituisce un'indicazione off-label e non è attualmente raccomandato: tali pazienti dovrebbero essere valutati per trapianto di fegato piuttosto che per interventi farmacologici.

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Accanto al controllo biochimico e alla valutazione della fibrosi, sintomi e qualità di vita devono essere valutati in modo sistematico nella PBC, poiché il loro burden è spesso disaccoppiato dall'attività di malattia e ha implicazioni dirette su follow-up e trattamento.

Quali sintomi

I sintomi più rilevanti nella PBC includono prurito, fatigue, disturbi del sonno, sintomi sicca (xerostomia e xeroftalmia) e artralgie, con un impatto sostanziale su benessere emotivo, funzionamento quotidiano e partecipazione sociale.

Il **prurito** interessa fino all'80% dei pazienti con PBC e nel 20–35% dei casi è severo (69). Nonostante l'elevata prevalenza, il prurito è spesso sotto riportato dai pazienti e poco documentato dai clinici, evidenziando un'importante lacuna assistenziale (70,71). Il prurito è infatti fortemente associato a disturbi del sonno, depressione, ansia e riduzione della QoL; inoltre, il grattamento cronico può causare complicanze dermatologiche quali escoriazioni e follicolite (69,72,73). In uno studio recente, l'impatto del prurito severo sulla qualità di vita nei pazienti con PBC è risultato paragonabile a quello osservato in altre patologie croniche gravi, quali il Parkinson in fase avanzata e l'insufficienza cardiaca (74). La fisiopatologia del prurito nella PBC è complessa e non ancora del tutto chiarita. Storicamente, si riteneva che l'accumulo di acidi biliari nella cute fosse la causa principale. Tuttavia, la mancata correlazione diretta tra concentrazioni sieriche di acidi biliari e intensità del prurito ha spinto la ricerca verso altri mediatori (75–77).

Attualmente, l'attenzione si concentra sul ruolo dell'autotaxina (ATX) e del suo prodotto, l'acido lisofosfatidico (LPA), che agisce sulle terminazioni nervose sensoriali. Inoltre, è stato identificato un ruolo per i recettori MRGPRX4, attivati dagli acidi biliari, e per il sistema oppioide endogeno (70,71). Recenti studi hanno anche collegato il prurito ai livelli di interleuchina-31 (IL-31), che risulta elevata nei pazienti con prurito e si riduce con trattamenti efficaci come seladelpar (80–82). Questa complessità patogenetica spiega perché le terapie tradizionali, come i sequestranti degli acidi biliari, siano spesso inefficaci o mal tollerate.

La **fatigue**, pur essendo altrettanto impattante (83–87), rimane difficile da quantificare per la sua natura soggettiva e multifattoriale. Essa è un sintomo multidimensionale e può presentarsi come astenia fisica (ridotta tolleranza allo sforzo, facile esauribilità) e/o come disfunzione cognitiva mentale, frequentemente descritta dai pazienti come annebbiamento cognitivo (*brain fog*), con difficoltà di concentrazione, rallentamento ideativo e disturbi di memoria (in particolare memoria di lavoro e a breve termine). I pazienti possono non riferire spontaneamente questo tipo di disturbi, sia perché non li riconoscono come correlati alla malattia, sia perché faticano a descriverli in modo chiaro.

Inoltre, la limitata durata delle visite e l'attenzione prevalentemente focalizzata sui parametri biochimici favoriscono la sottovalutazione di questi sintomi (88).

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Come misurarli

In linea con l'approccio olistico descritto sopra, sintomi e qualità di vita devono essere quantificati con strumenti strutturati per guidare decisioni terapeutiche e follow-up. I patient-reported outcomes (PRO) consentono di integrare in modo sistematico la prospettiva del paziente e di rendere il burden sintomatologico misurabile e monitorabile nel tempo. Negli ultimi anni le agenzie regolatorie [es. *Agenzia europea per i medicinali (EMA)* e *Food and Drug Administration (FDA)*] hanno inoltre incoraggiato l'inclusione di endpoint basati su PROs nei trial clinici; nella PBC, tuttavia, solo alcuni strumenti dispongono di una validazione psicometrica adeguata (89) (**Tabella 2**).

- **PBC-40**: questionario specifico per PBC che copre sei domini (fatigue; funzione emotiva, sociale e cognitiva; sintomi generali; prurito), con finestra di riferimento di 4 settimane (90).
- **PBC-27**: versione abbreviata del PBC-40, validata in italiano, potenzialmente più adatta alla pratica clinica routinaria (91).
- **5-D Itch Scale**: scala multidimensionale del prurito (durata, intensità, andamento, disabilità, distribuzione); punteggio totale 5-25 (da assenza a massima severità) (92).
- **NRS/VAS per il prurito**: misure rapide utili per lo screening e per il monitoraggio seriale a ogni visita.
- **PROMIS**: sistema multilingue per la raccolta di PRO *generalisti* (dolore, fatigue, funzione fisica, distress emotivo e partecipazione sociale), principalmente in ambito di ricerca, con l'obiettivo di standardizzare le misure e aumentare la comparabilità tra studi (93).
- **CGI-S-PBC**: strumento emergente per una stima sintetica della severità sintomatologica complessiva (94,95), già impiegato come endpoint in studi clinici in corso (96).

Come trattarli

La gestione tradizionale del prurito segue un approccio a gradini (stepwise): colestiramina (prima linea), rifampicina (seconda linea), naltrexone e sertralina (8). Tuttavia, queste opzioni presentano limiti di efficacia e tollerabilità. La vera rivoluzione è rappresentata dalla possibilità di poter usufruire di terapie che, oltre a migliorare i marker biochimici e quindi potenzialmente modificare il decorso di malattia, possono offrire anche un beneficio sintomatologico sul prurito, consentendo un approccio integrato che unisce controllo dell'attività di malattia e miglioramento della qualità di vita. Le nuove opzioni farmacologiche, in particolare, gli agonisti dei PPAR (inclusi fibrati e molecole più selettive) hanno dimostrato un miglioramento del prurito oltre che dei parametri biochimici, coerentemente con una modulazione del metabolismo degli acidi biliari e di vie pro-infiammatorie coinvolte nella sintomatologia. Nel complesso, le evidenze disponibili supportano un'evoluzione della gestione del prurito verso un approccio più integrato, in cui al controllo della colesterasi e dell'attività di malattia può affiancarsi un beneficio sintomatologico clinicamente rilevante.

Per quanto riguarda la fatigue attualmente non sono disponibili terapie specifiche. Tuttavia, una terapia per il trattamento di questo sintomo è in fase di studio ed è a base di golexanolone (96), una molecola che agisce come GABA-A receptor-modulating steroid antagonist (GAMSA) riducendo l'iper-attivazione del recettore GABA-A causata da neurosteroidi endogeni che sono più attivati in alcune condizioni come la PBC (97).

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Integrazione dei tre pilastri nella pratica clinica: verso un follow-up realmente incentrato sul paziente.

La gestione contemporanea della PBC richiede di affiancare agli obiettivi prognostici un'attenzione strutturata al burden sintomatologico e alle comorbidità, così da trasformare il follow-up in un percorso proattivo, misurabile e personalizzato (**Figura 4**). In pratica, un modello sostenibile può essere organizzato attorno a tre pilastri monitorati in parallelo:

1. Controllo di malattia e target terapeutici

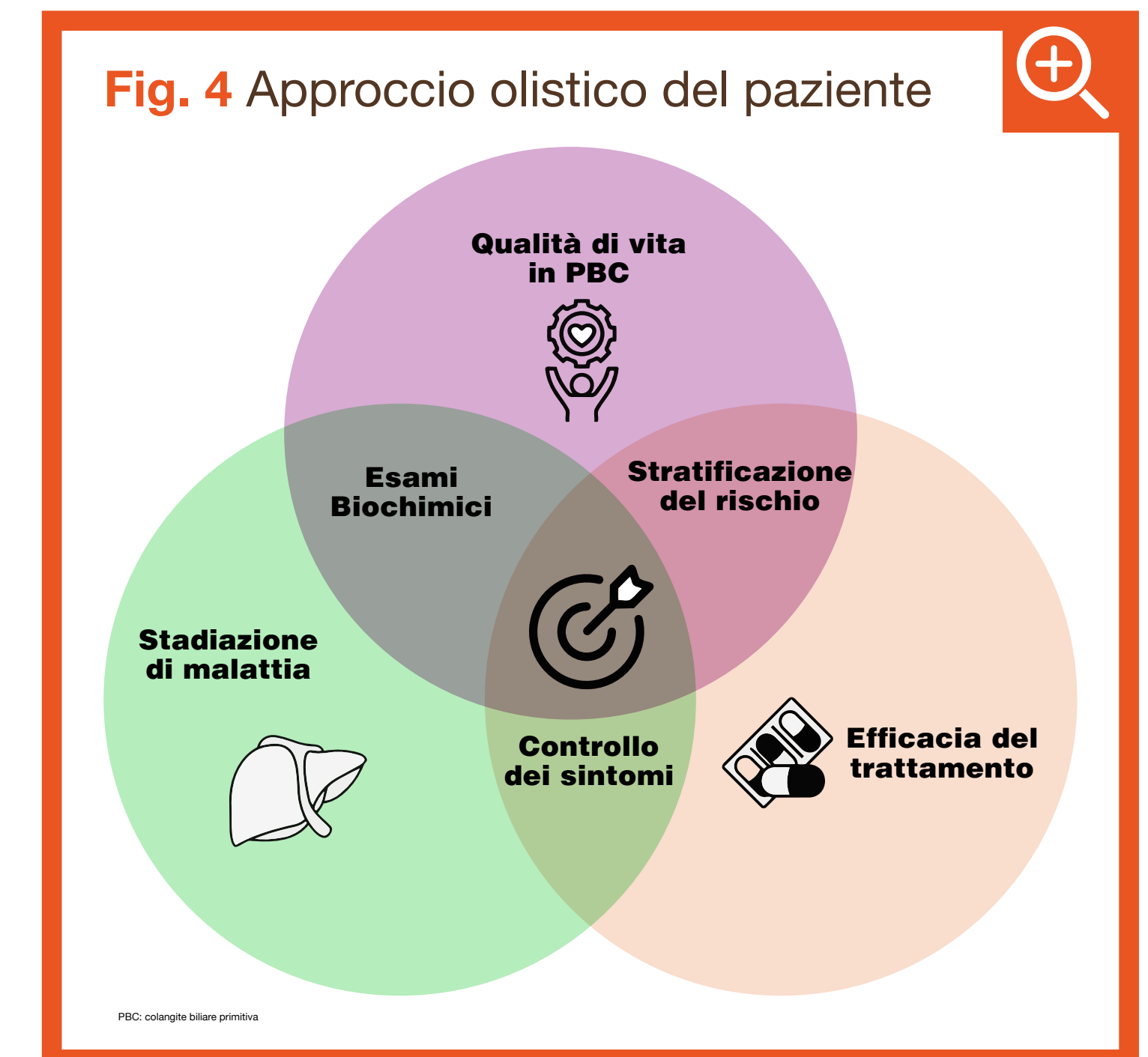
Monitoraggio periodico di ALP e bilirubina (e transaminasi quando rilevanti), interpretati alla luce dei criteri di risposta e dei modelli prognostici, con l'obiettivo di perseguire – quando possibile – una risposta ottimale e non una semplicemente adeguata. Questo approccio facilita decisioni tempestive di ottimizzazione/aggiunta di terapia nei pazienti a rischio più alto.

2. Salute d'organo e profilo di rischio complessivo

Valutazione e sorveglianza della fibrosi con strumenti non invasivi e, in modo altrettanto sistematico, identificazione e trattamento delle comorbidità (metaboliche, autoimmuni, ossee), che influenzano prognosi, tollerabilità dei farmaci e qualità di vita. È qui che l'integrazione multidisciplinare diventa un *moltiplicatore* di efficacia clinica.

3. Sintomi e qualità di vita come outcome clinici

Prurito, fatigue (fisica e *mentale*) e disturbi del sonno vanno ricercati attivamente e quantificati con strumenti semplici e ripetibili (domande mirate, scale NRS/VAS, questionari dedicati e PRO), perché ciò che non viene misurato tende a non essere trattato, o a essere trattato in modo tardivo e disomogeneo.



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Trattamento e monitoraggio dei pazienti con colangite biliare primitiva

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

Conclusioni

La colangite biliare primitiva è oggi una patologia gestibile con un approccio proattivo e personalizzato, fondato su diagnosi tempestiva, stratificazione del rischio e ottimizzazione terapeutica orientata a target prognostici.

Tuttavia, un percorso di cura realmente centrato sul paziente richiede di affiancare al controllo biochimico e alla sorveglianza della fibrosi una valutazione sistematica di sintomi e qualità di vita, spesso non correlati all'attività di malattia.

La disponibilità di nuove opzioni – capaci di agire simultaneamente su colestasi e prurito – rafforza la necessità di integrare nella pratica clinica i tre pilastri (controllo di malattia, salute d'organo/comorbidità, burden sintomatologico), con l'obiettivo di migliorare non solo la prognosi, ma anche la vita quotidiana dei pazienti.

Bibliografia

- A. Aghemo GC and VC. LIBRO BIANCO LE MALATTIE EPATICHE Definizione di ambiti e interventi per un approccio integrato, 2024. 2024
- Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, Urbinati D, Alvaro D. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: Evidence from a real-world database. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2019;51(5):724–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865818312271>
- SHERLOCK S. Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology*. 1959;37:574–86.
- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis.' *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(5):1285–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016827815004596>
- Lindor KD, Kowdley K V, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* [Internet]. 2009 Sep 1;50(3):808–14. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.23082>
- Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Vol. 27, *Clinical and Molecular Hepatology*. Korean Association for the Study of the Liver; 2021. p. 1–21
- Invernizzi P, Aghemo A, Calvaruso V, Lleo A, Marzioni M, Piscaglia F, Rigamonti C, et al. Primary biliary cholangitis (PBC): evolving approaches and expert perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2026 Jan;20(1):17–28. doi: 10.1080/17474124.2025.2601220. Epub 2025 Dec 19
- Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1;67(1):145–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- Lindor KD, Bowlius CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2019;69(1). Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2019/01000/primary_biliary_cholangitis__2018_practice.32.aspx
- Carbone M, Gerussi A, Cardinale V, Cazzagon N, Cossiga V, Lleo A, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): Management and treatment of primary biliary cholangitis. Vol. 56, *Digestive and Liver Disease*. Elsevier B.V.; 2024. p. 1461–74
- Invernizzi P, Floreani A, Carbone M, Marzioni M, Craxi A, Muratori L, et al. Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease. *Digestive and Liver Disease*. 2017 Aug 1;49(8):841–6
- Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(5):1135–44.
- Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(1):118–27
- Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* [Internet]. 2016 Mar 1;63(3):930–50. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.28017>
- Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Dec 1;149(7):1804–1812.e4. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.061>
- Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(3):560–569.e7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650851201791X>
- Trivedi PJ, Lammers WJ, Van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: A multicentre international study. *Gut*. 2016;65(2):321–9
- Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Dec 1;147(6):1338–1349.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.029>
- Gerussi A, Bernasconi DP, O'Donnell SE, Lammers WJ, Van Buuren H, Hirschfield G, et al. Measurement of Gamma Glutamyl Transferase to Determine Risk of Liver Transplantation or Death in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(8):1688–1697.e14
- Vleggaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, Ten Kate FJW, Hop WCJ, Adang R, et al. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: The premature ductopenic variant. *Gut*. 2001;49(2):276–81
- Gerussi A, Sebode M, Nofit E, Stoelinga A, Bernasconi D, Leburgue A, et al. THU-275 Terminology, diagnosis and management of primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis variant syndrome (PBC-AIH): results from an international Delphi consensus process. *J Hepatol* [Internet]. 2025;82:S309. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016827825009638>
- Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* [Internet]. 2006;44(2):400–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016827805006963>
- Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperis E, et al. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. *Hepatology*. 2021;74(3):1496–508
- Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2022;77(6):1545–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.017>
- Lam L, Soret PA, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, et al. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 Dec 1;22(12):2432–2441.e2
- Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* [Internet]. 1978 [cited 2019 May 19];379(2):103–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00432479>
- Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* [Internet]. 2010;60(3):167–74. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x>
- Scheuer PJ. Pathologic Features and Evolution of Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1998;73(2):179–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611636525>
- Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez-Pinto H, Macedo G, de Lédinghen V, Adekunle F, et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;15(8):929–39. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1945919>
- Koop PH, Schwenzler C, Clusmann J, Vell MS, Jaeger J, Gui W, et al. Comorbidities, mortality and metabolic profile in individuals with primary biliary cholangitis—A Phenome-Wide-Association-Study. *Liver International*. 2024 Aug 1;44(8):2038–53.
- Reshetnyak VI, Maev I V. Features of Lipid Metabolism Disorders in Primary Biliary Cholangitis. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022
- Wah-Suarez MI, Danford CJ, Patwardhan VR, Jiang ZG, Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2019 Oct 1;10(4):401. Available from: <http://fg.bmj.com/content/10/4/401.abstract>
- Liang Y, Li J, Zhang Z, Jiang T, Yang Z. Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2024 May 1;48(5)
- Liu Y, Han K, Liu C, Duan F, Cheng J, Yang S. Clinical Characteristics and Prognosis of Concomitant Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021
- Chen S, Li MQ, Duan WJ, Li BE, Li SX, Lv TT, et al. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* [Internet]. 2022;21(6):577–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1499387222001278>
- Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alakim F, Lytyvak E, Trivedi H, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2021 Apr 1;36(4):936–42
- Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Vol. 67, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2018. p. 1568–94
- Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015;48(2):192–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8427-x>
- Zingone F, Canova C, Forss A, Ebrahimi F, Cazzagon N, Rosato I, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 45, *Liver International*. John Wiley and Sons Inc; 2025
- Fan J, Wang Q, Sun L. Association between primary biliary cholangitis and osteoporosis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Nov;36(11):2565–2571. doi: 10.1007/s10067-017-3844-x. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28948408
- Schönau J, Wester A, Schattenberg JM, Hagström H. Risk of fractures and postfracture mortality in 3980 people with primary biliary cholangitis: A population-based cohort study. *J Intern Med*. 2023 Aug 1;294(2):164–77
- Arase Y, Okubo T, Arai T, Abe M, Namisaki T, Uojima H, et al. Denosumab versus zoledronic acid for osteoporosis treatment in patients with primary biliary cholangitis (the DELTA Study): A multicenter, non-inferiority randomized trial. *Hepatol Commun*. 2025 Oct 12;9(11)
- Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology* [Internet]. 2013;58(1):273–83. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.26365>
- Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, et al. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2021;19(4):768–776.e10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520308363>
- Liu Y, Tian S, Jia G, Han Z, Guo C, Shang Y, et al. Symptoms burden and health-related quality of life in chinese patients with primary biliary cholangitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(6):860–7
- Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019 Aug 1;71(2):357–65
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* [Internet]. 2006;130(3):715–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508505025394>
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Sep 1;48(3):871–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22428>
- Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, et al. Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;136(4):1281–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508509000079>

Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Treatment and monitoring of patients with primary biliary cholangitis

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia



Introduzione

Il Percorso del paziente (Patient journey)

Diagnosi e stratificazione del rischio

Valutazione delle comorbidità metaboliche ed extraepatiche

Treatment and monitoring of patients with cholangitis

Valutazione e gestione terapeutica dei sintomi e della qualità di vita

Verso un follow-up realmente incentrato sul paziente

Conclusioni

Bibliografia

- Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* [Internet]. 2011;55(6):1361–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827811002820>
- Azemoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y, Hamada M, Matsuura B, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2009;44(6):630–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0051-9>
- Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2010;105(10). Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/10000/Baseline_Ductopenia_and_Treatment_Response_Predict.14.aspx
- Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Aug 17;375(7):631–43. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840>
- Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley K V, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 29;390(9):783–94
- Kowdley K V, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 29;390(9):795–805
- de Veer RC, Harms MH, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Liver transplant-free survival according to alkaline phosphatase and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Nov 1;56(9):1408–18
- Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 9000;Publish Ah. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/9000/Goals_of_Treatment_for_Improved_Survival_in.99397.aspx
- Roberts SB, Choi WJ, Worobetz L, Vincent C, Flemming JA, Cheung A, et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Reports*. 2024 Oct 1;6(10)
- Kowdley K V, Victor DW, MacEwan JP, Nair R, Levine A, Hernandez J, et al. Longitudinal Relationship Between Elevated Liver Biochemical Tests and Negative Clinical Outcomes in Primary Biliary Cholangitis: A Population-Based Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025 Jun 1;61(11):1775–84
- Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, Trivedi PJ, Corpechot C, van der Meer AJ, et al. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. *Liver International*. 2023 Jul 1;43(7):1497–506
- Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrila C, et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;3(9):626–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468125318301638>
- Kowdley K V, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J, et al. COBAL: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. *American Journal of Gastroenterology*. 2025 Feb 1;120(2):390–400
- Jones DEJ, Beuers U, Bonder A, Carbone M, Culver E, Dyson J, et al. Primary biliary cholangitis drug evaluation and regulatory approval: Where do we go from here? *Hepatology*. 2024 Nov 1;80(5):1291–300.
- Morristown N. Intercept announces voluntary withdrawal of OCALIVA® for primary biliary cholangitis (PBC) from the US market; US clinical trials EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 27 involving obeticholic acid placed on clinical hold
- Loprieno C BM. Available from: <https://www.ipsen.com/it/press-releases/ipsen-nelle-malattie-colestatiche-rare-approvati-nellunione-europea-elafibranor-per-la-colangite-biliare-primitiva-pbc-e-odevixibat-per-la-sindrome-di-alagille-als/>. Ipsen nelle malattie colestatiche rare: approvati nell'Unione Europea elafibranor per la colangite biliare primitiva (PBC) e odevixibat per la sindrome di Alagille (ALGS). Ipsen. 2024 Sep 25
- Blair B JR. Available from: <https://www.gilead.com/news/news-details/2025/gileads-seladelpar-granted-conditional-european-marketing-authorization-for-the-treatment-of-primary-biliary-cholangitis>. Gilead's seladelpar granted conditional European marketing authorization for the treatment of primary biliary cholangitis. Gilead. 2025 Feb 20
- Corpechot C. The Role of Fibrates in Primary Biliary Cholangitis. *Curr Hepatol Rep* [Internet]. 2019;18(1):107–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11901-019-00455-3>
- Menon KVN, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression q [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/jhep
- Mayo MJ, Carey E, Smith HT, Mospan AR, McLaughlin M, Thompson A, et al. Impact of Pruritus on Quality of Life and Current Treatment Patterns in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2023 Mar 1;68(3):995–1005
- Rishe E, Azarm A, Bergasa N V. Itch in Primary Biliary Cirrhosis: A Patients' Perspective. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2007 Oct 18;88(1):34–7. Available from: <https://medicaljournals.se/actadv/article/view/8575>
- Hegade VS, Mells GF, Fisher H, Kendrick S, DiBello J, Gilchrist K, et al. Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2019;17(7):1379–1387.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356518313806>
- Gungabissoon U, Smith HT, von Maltzahn R, Logie J, Fairburn-Beech J, Ma L, et al. Pruritus in primary biliary cholangitis is under-recorded in patient medical records. *BMJ Open Gastroenterol*. 2024 Mar 27;11(1).
- Hegade VS, Kendrick SFW, Jones DEJ. Drug treatment of pruritus in liver diseases. *Clinical Medicine* [Internet]. 2015;15(4):351–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470211824015227>
- Smith HT, Das S, Fettiplace J, Von Maltzahn R, Troke PJF, McLaughlin MM, et al. Pervasive role of pruritus in impaired quality of life in patients with primary biliary cholangitis: Data from the GLIMMER study. *Hepatol Commun*. 2025 Feb 19;9(3).
- Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, Ishibashi H, Kikuchi K, Kita H, et al. CD4 T-cell autoreactivity to the mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2008 Sep;31(2):110–5
- Liaskou E, Hirschfield GM. Genetic association studies and the risk factors for developing the “Immuno-bile-logic” disease primary biliary cholangitis. Vol. 67, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1620–2.
- Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, et al. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):721–8
- Yu Kirk; Deng Tong; Li Yulong; Luo Wenqin HW. MRGPRX4 in Cholestatic Pruritus. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2021;41(03):358–67. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1730923>
- Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(8):2076–87
- Xu J, Wang Y, Khoshdeli M, Peach M, Chuang JC, Lin J, et al. IL-31 levels correlate with pruritus in patients with cholestatic and metabolic liver diseases and is farnesoid X receptor responsive in NASH. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):20–32
- Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver International*. 2022;42(1):112–23
- Schattenberg JM, Pares A, Kowdley K V, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021 Jun 1;74(6):1344–54
- Goldblatt J, Taylor PJS, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A, Bassendine MF, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: A population study. *Gastroenterology* [Internet]. 2002;122(5):1235–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508502466966>
- Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* [Internet]. 2006;44(1). Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2006/07000/fatigue_in_primary_biliary_cirrhosis_is_associated.15.aspx
- Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9year follow-up. *J Hepatol* [Internet]. 2010;53(5):911–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827810006793>
- Al-Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: Evaluation of a large clinic practice†. *Hepatology* [Internet]. 2010;52(2). Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2010/08000/the_specificity_of_fatigue_in_primary_biliary.18.aspx
- Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol* [Internet]. 2013;59(3):490–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827813002717>
- Faisal A. Understanding fatigue and pruritus in primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024 May 31;23(1)
- Kim HP, Lieber SR, Rogers ME, Moon AM, Loiselle M, Walker J, et al. A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun*. 2020;4(10):2020.
- Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* [Internet]. 2005 Nov 1;54(11):1622. Available from: <http://gut.bmj.com/content/54/11/1622.abstract>
- Montali L, Tanaka A, Riva P, Takahashi H, Cocchi C, Ueno Y, et al. A short version of a HRQoL questionnaire for Italian and Japanese patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2010;42(10):718–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865810000083>
- Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2010 Mar 1;162(3):587–93. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x>
- <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>
- Hussain N, Barnum S, Christie M, Mitchell-Thain R, Neuberger J, Kremer AE, et al. THU-341 Implementation of a clinical global impression severity scale for primary biliary cirrhosis: results of a hepatologist focussed training programme. *J Hepatol* [Internet]. 2025;82:S336. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827825010177>
- Hussain N, Smith R, Barnum S, Abbas N, Shakhshir S AI, Carroll G, et al. THU-340 Validation of the clinical global impression severity scale for primary biliary cholangitis: a clinical trials outcome tool. *J Hepatol* [Internet]. 2025;82:S335–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827825010165>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07304843?cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis&intr=golexanolone&rank=1>
- Kremer AE, Levy C, Mayo MJ, Bowlus CL, Kowdley K V, Hirschfield GM, et al. Montagnese S, Lauridsen M, Vilstrup H, Zarrantonello L, Lakner G, Fitlev S, et al. A pilot study of golexanolone, a new GABA-A receptor-modulating steroid antagonist, in patients with covert hepatic encephalopathy. *J Hepatol* [Internet]. 2021;75(1):98–107. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821001847>



Con la sponsorizzazione non condizionante di



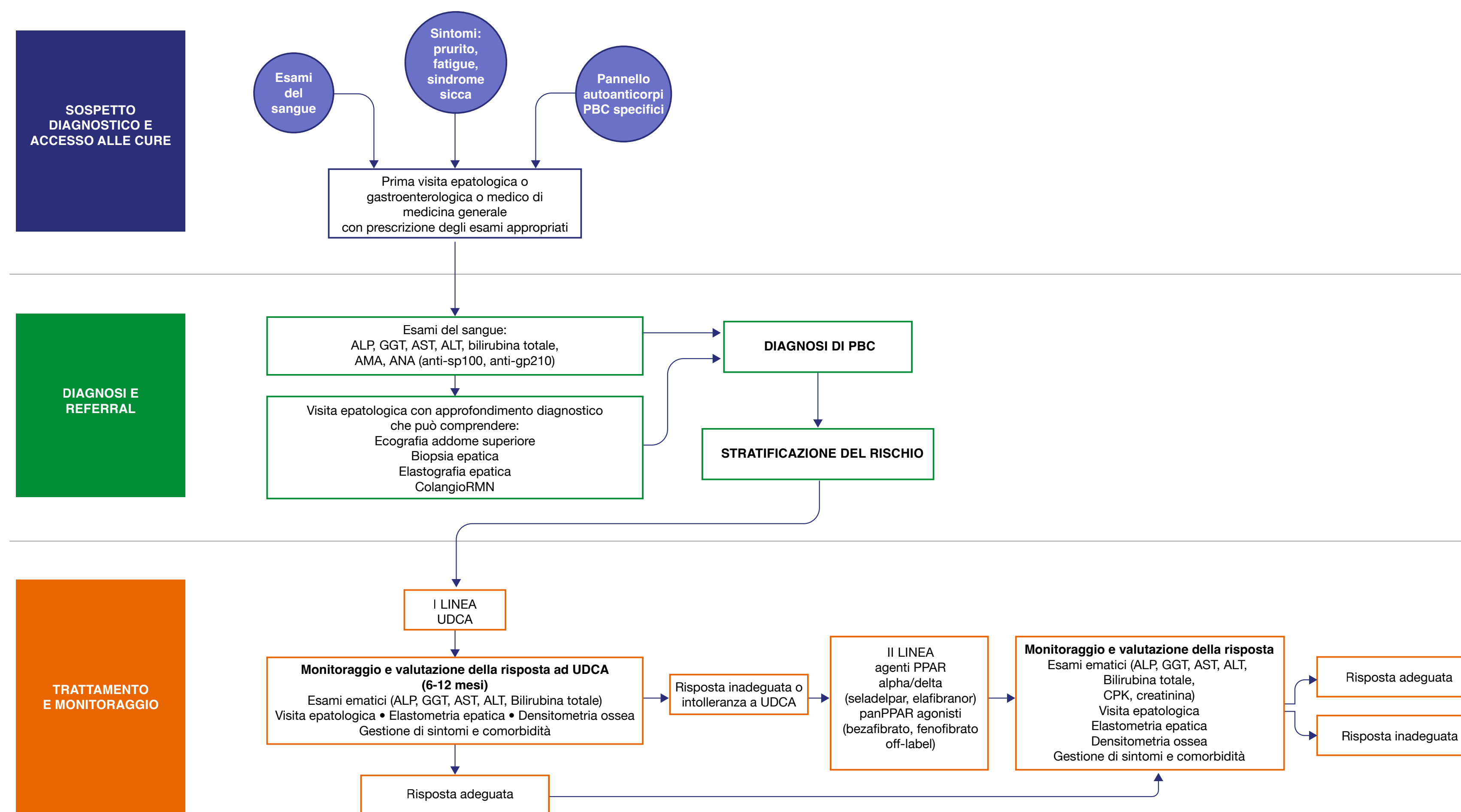
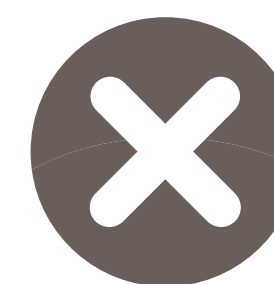
Supplemento n°1 alla rivista **ReadFiles** n°1 marzo 2026, Anno 27
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

Effetti srl

Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
tel. 02 3343281
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it

Direttore Responsabile: **F. Tacconi**
Coordinamento Scientifico: **A. Lazzarin**
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, M. Luciani**
Direzione grafica: **Effetti srl**
Impaginazione: **G. Mazzetti**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

Fig. 1 Percorso del paziente nel contesto italiano, dal momento della diagnosi al trattamento e monitoraggio



ALP: fosfatasi alcalina, ALT: alanina aminotransferasi, AMA: anticorpi anti-mitocondrio, ANA: anticorpi antinucleo, AST: aspartato aminotransferasi, CPK: creatinfosfochinasi (creatina chinasi), GGT: gamma-glutamilttransferasi, PBC: colangite biliare primitiva, PPAR: recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi, RMN: risonanza magnetica nucleare, UDCA: acido ursodesossicilico

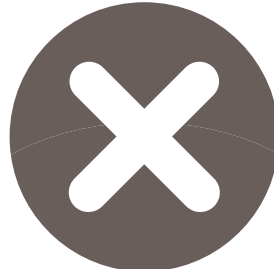
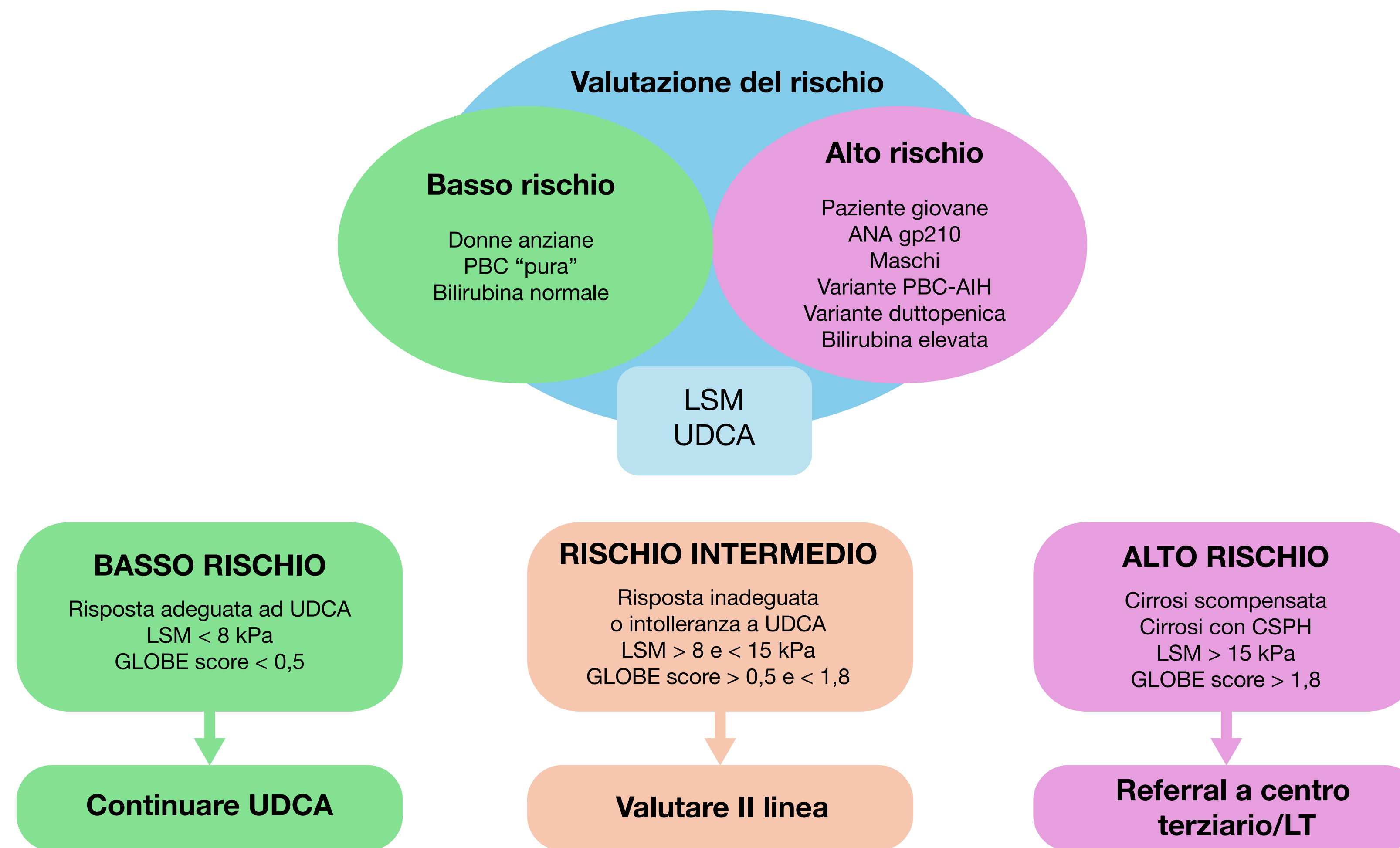
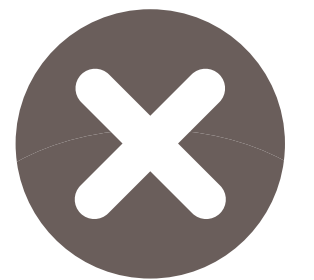


Fig. 2 Stratificazione del rischio e gestione personalizzata del paziente



AIH: epatite autoimmune, CSPH: ipertensione portale clinicamente significativa, kPa: kilopascal, LSM: misurazione della rigidità epatica, PBC: colangite biliare primitiva, UDCA: acido ursodesossicolico

Tab. 1 Comorbidità nei pazienti con PBC



Comorbidità autoimmuni	Strumento di valutazione	Risultati
Liu et al (2021, n = 505)	Revisione sistematica delle cartelle cliniche	35% dei pazienti avevano almeno una comorbidità autoimmune, 35% una sola comorbidità: SS (26,3%), AIH (7,1%), AR (1,4%), tiroidite autoimmune (1,6%), LES 0,4%). Non sono state riscontrate differenze nei tassi di risposta all'UDCA tra il gruppo con PBC e il gruppo PBC-SS, né tra il gruppo con PBC e quello con PBC complicata da malattie autoimmuni (AID) (in entrambi i casi $P > 0,05$). La sopravvivenza globale dei pazienti nei gruppi PBC-AIH e PBC-SS era più breve rispetto a quello dei pazienti con sola PBC ($P < 0,001$).
Chen et al (2022, n=985)	Revisione sistematica delle cartelle cliniche, follow up telefonico	Il 25,1% dei pazienti con PBC presentava almeno una malattia extraepatica autoimmune (EHA): la sindrome di Sjögren (14,2%), AR (5,7%), tiroidite di Hashimoto (4,6%). Le malattie EHA erano più comuni nelle donne ($P < 0,001$) e nei pazienti con familiarità per malattie autoimmuni ($P = 0,017$). Non vi erano differenze tra i pazienti con PBC con e senza malattie EHA per quanto riguarda: i tassi di risposta biochimica all'acido ursodesossicolico (UDCA), l'incidenza di eventi epatici o la sopravvivenza libera da trapianto.
Efe et al (2021, n = 1554)	Revisione sistematica delle cartelle cliniche	Sono state diagnosticate complessivamente 35 diverse malattie autoimmuni extraepatiche (EHA) in 440 pazienti con PBC (28,3%). I pazienti con EHA erano più spesso di sesso femminile (92,5% vs 86,1%, $P < 0,001$) e più frequentemente sieropositivi per anticorpi anti-mitocondrio (AMA) (88% vs 84%, $P = 0,05$) e per anticorpi antinucleo (ANA) e/o anti-muscolo liscio (SMA) (53,8% vs 43,6%, $P = 0,005$). Nel complesso, la sopravvivenza libera da eventi non differiva tra pazienti con e senza EHA (90,8% vs 90,7%, $P = 0,53$, log-rank), e la coesistenza delle EHA non influenza l'esito clinico
Comorbidità metabolismo osseo		
Schonau et al (2023, n= 3980)	Studio prospettico del registro nazionale svedese, valutazione dell'incidenza di fratture	Le persone con PBC (n = 3980) mostravano un rischio più elevato di fratture in tutti i timepoint durante il follow-up rispetto ai controlli appaiati (n = 37.196), sia negli uomini sia nelle donne. A 5 anni di follow-up, l'incidenza cumulativa di qualsiasi frattura nelle persone con PBC era 16,8% (15,6–18,1) vs a 11,6% (11,3–12,0) nei controlli. Il tasso di fratture osteoporotiche era particolarmente elevato con aHR = 1,9 (1,7–2,0). La mortalità a 30 giorni e a 1 anno dopo una frattura era significativamente più alta nelle persone con PBC rispetto ai controlli che avevano anch'essi avuto una frattura (aHR = 2,2; (1,5–3,2; e aHR = 2,0; IC 95% = 1,7–2,4).
Arase et al (2025, n = 41)	Trial multicentrico randomizzato open-label di non inferiorità di denosumab vs zoledronato in pazienti con PBC e osteoporosi	41 (87,2%) pazienti hanno completato lo studio (denosumab: n = 21; zoledronato: n = 20). A 12 mesi, la densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare è aumentata del 7,5% nel gruppo denosumab e del 6,4% nel gruppo ZOL, dimostrando la non inferiorità del denosumab (IC 95%: -1,6% a 3,8%). L'incidenza di eventi avversi è risultata significativamente più bassa nel gruppo denosumab rispetto al gruppo ZOL (14,3% vs 50,0%, $p = 0,013$).

AIH: epatite autoimmune, AR: artrite reumatoide, EHA: malattie autoimmuni extraepatiche, LES: lupus eritematoso sistemico, PBC: colangite biliare primitiva, SS: sclerosi sistemica, UDCA: acido ursodesossicolico

Tab. 2 Studi sul burden dei sintomi e la qualità di vita dei pazienti con PBC



Sintomo	Strumento di valutazione	Risultati
Prurito		
Hegade et al (2019, n= 2194)	PBC-40	73,5% avevano prurito: 34.5% persistente e 11.7% severo; giovane età alla diagnosi e ALP più elevata a 12 mesi dalla diagnosi erano associati al prurito persistente.
Mayo et al (2023, n=211)	PBC-40, 5-D itch, PROMIS (survey fatigue)	81% avevano prurito, i pazienti che riportavano prurito clinicamente significativo (30%) con punteggi peggiori in ciascun dominio del PBC-40 e del 5-D itch, avevano più frequentemente cirrosi e livelli peggiori di fatigue.
Gungabissoon et al (2024, n=225)	PBC-40	88,9% avevano prurito, con prurito clinicamente significativo (itch domain ≥ 7) riportato dal 53,3% dei pazienti; mentre solo il 39,1% aveva un record medico del prurito in cartella clinica.
Fatigue		
Goldblatt et al (2002; n=136 PBC, n=136 controlli sani, n=38 AIH)	Fatigue Impact Scale	Il punteggio della Median Fatigue Impact Scale era significativamente più alto nei pazienti con PBC rispetto ai controlli della comunità (40 [0–138] vs 28 [0–156]; $p<0,0001$) e ai controlli costituiti da pazienti con AIH (20,5 [0–145]; $p<0,05$); i punteggi di fatica tra coloro che avevano subito un trapianto di fegato erano sovrapponibili a quelli dei pazienti non trapiantati con malattia avanzata.
Newton et al (2006; n=48 donne con PBC e 48 controlli sani)	PBC-40, Fatigue Impact Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale	La qualità globale del sonno, valutata tramite il Pittsburgh Sleep Quality Index, era significativamente più bassa nel gruppo con PBC; i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale erano significativamente più alti nei pazienti con PBC rispetto ai controlli; la gravità della fatica mostrava un'associazione con i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale.
Jones et al (2010; n=136 PBC e 136 controlli dalla popolazione generale)	Fatigue Impact Scale	Nel corso di 9 anni di follow-up, la gravità della fatigue è aumentata nei pazienti con PBC; gli individui con punteggi elevati di fatigue hanno mostrato, nel periodo di follow-up successivo, un rischio significativamente maggiore di morte o di necessità di trapianto di fegato rispetto al gruppo con punteggi di fatica bassi.
Al-Harthy et al (2010; n=323)	PBC-40	Il 94% presentava fatigue, considerata il sintomo peggiore (o uno dei peggiori) nel 44%; l'età mostrava una relazione inversa con la fatigue, mentre BMI, prurito, sintomi sicca, fibromialgia e sclerodermia risultavano positivamente associati.
Carbone et al (2013; n=31 PBC post trapianto; 31 controlli sani e 124 PBC senza trapianto)	PBC-40	Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra MELD e fatigue prima del trapianto di fegato nei pazienti con PBC; il punteggio di fatigue dopo il trapianto di fegato era sostanzialmente più basso rispetto a quello pre-trapianto; tuttavia, il 44% presentava ancora fatigue moderata-grave a 2 anni dal trapianto; i punteggi di fatigue a 2 anni erano più alti nella coorte di pazienti con PBC sottoposti a trapianto di fegato rispetto a una coorte di controlli della comunità.
Qualità di vita globale		
Mells et al (2013; n=2402)	PBC-40, Epworth Sleepiness Scale, Orthostatic Grading Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale	La percezione di una scarsa qualità di vita e di uno stato di salute compromesso era comune nei pazienti con PBC (rispettivamente 35% e 46%); la fatigue era un fattore principale sia nella cattiva percezione della salute sia nella riduzione della qualità di vita correlata alla salute, ed era il sintomo con il maggiore impatto in termini assoluti, mentre il prurito mostrava l'effetto più basso.
Rice et al (2021; n=2240)	EQ-5D-5L	Il 79% presentava almeno un sintomo (fatigue 63,4%) e il 25% almeno una complicanza; il dolore osseo era associato a una perdita di qualità di vita correlata alla salute maggiore rispetto a fatigue e prurito; l'uso di UDCA era associato a un miglioramento significativo della qualità di vita correlata alla salute; le persone con PBC senza complicanze né sintomi correlati alla PBC mostravano una qualità di vita correlata alla salute molto elevata (0,917 all'indice EQ-5D-5L).
Liu et al (2021; n=383)	PBC-40 e scala numerica per il prurito	La qualità di vita correlata alla salute dei pazienti con PBC risultava significativamente compromessa e variava in base a sesso, età e BMI; le donne avevano punteggi significativamente più alti rispetto agli uomini nei domini dei sintomi e cognitivo, mentre il dominio della fatigue era più elevato nei pazienti più anziani.

BMI: indice di massa corporea, MELD: punteggio Model for End-Stage Liver Disease, PBC: colangite biliare primitiva, UDCA: acido ursodesossicolico

Tab. 2 Studi sul burden dei sintomi e la qualità di vita dei pazienti con PBC



Sintomo	Strumento di valutazione	Risultati
Prurito		
Hegade et al (2019, n= 2194)	PBC-40	73,5% avevano prurito: 34.5% persistente e 11.7% severo; giovane età alla diagnosi e ALP più elevata a 12 mesi dalla diagnosi erano associati al prurito persistente.
Mayo et al (2023, n=211)	PBC-40, 5-D itch, PROMIS (survey fatigue)	81% avevano prurito, i pazienti che riportavano prurito clinicamente significativo (30%) con punteggi peggiori in ciascun dominio del PBC-40 e del 5-D itch, avevano più frequentemente cirrosi e livelli peggiori di fatigue.
Gungabissoon et al (2024, n=225)	PBC-40	88,9% avevano prurito, con prurito clinicamente significativo (itch domain ≥ 7) riportato dal 53,3% dei pazienti; mentre solo il 39,1% aveva un record medico del prurito in cartella clinica.
Fatigue		
Goldblatt et al (2002; n=136 PBC, n=136 controlli sani, n=38 AIH)	Fatigue Impact Scale	Il punteggio della Median Fatigue Impact Scale era significativamente più alto nei pazienti con PBC rispetto ai controlli della comunità (40 [0–138] vs 28 [0–156]; $p < 0,0001$) e ai controlli costituiti da pazienti con AIH (20,5 [0–145]; $p < 0,05$); i punteggi di fatica tra coloro che avevano subito un trapianto di fegato erano sovrapponibili a quelli dei pazienti non trapiantati con malattia avanzata.
Newton et al (2006; n=48 donne con PBC e 48 controlli sani)	PBC-40, Fatigue Impact Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale	La qualità globale del sonno, valutata tramite il Pittsburgh Sleep Quality Index, era significativamente più bassa nel gruppo con PBC; i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale erano significativamente più alti nei pazienti con PBC rispetto ai controlli; la gravità della fatica mostrava un'associazione con i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale.
Jones et al (2010; n=136 PBC e 136 controlli dalla popolazione generale)	Fatigue Impact Scale	Nel corso di 9 anni di follow-up, la gravità della fatigue è aumentata nei pazienti con PBC; gli individui con punteggi elevati di fatigue hanno mostrato, nel periodo di follow-up successivo, un rischio significativamente maggiore di morte o di necessità di trapianto di fegato rispetto al gruppo con punteggi di fatica bassi.
Al-Harthy et al (2010; n=323)	PBC-40	Il 94% presentava fatigue, considerata il sintomo peggiore (o uno dei peggiori) nel 44%; l'età mostrava una relazione inversa con la fatigue, mentre BMI, prurito, sintomi sicca, fibromialgia e sclerodermia risultavano positivamente associati.
Carbone et al (2013; n=31 PBC post trapianto; 31 controlli sani e 124 PBC senza trapianto)	PBC-40	Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra MELD e fatigue prima del trapianto di fegato nei pazienti con PBC; il punteggio di fatigue dopo il trapianto di fegato era sostanzialmente più basso rispetto a quello pre-trapianto; tuttavia, il 44% presentava ancora fatigue moderata-grave a 2 anni dal trapianto; i punteggi di fatigue a 2 anni erano più alti nella coorte di pazienti con PBC sottoposti a trapianto di fegato rispetto a una coorte di controlli della comunità.
Qualità di vita globale		
Mells et al (2013; n=2402)	PBC-40, Epworth Sleepiness Scale, Orthostatic Grading Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale	La percezione di una scarsa qualità di vita e di uno stato di salute compromesso era comune nei pazienti con PBC (rispettivamente 35% e 46%); la fatigue era un fattore principale sia nella cattiva percezione della salute sia nella riduzione della qualità di vita correlata alla salute, ed era il sintomo con il maggiore impatto in termini assoluti, mentre il prurito mostrava l'effetto più basso.
Rice et al (2021; n=2240)	EQ-5D-5L	Il 79% presentava almeno un sintomo (fatigue 63,4%) e il 25% almeno una complicanza; il dolore osseo era associato a una perdita di qualità di vita correlata alla salute maggiore rispetto a fatigue e prurito; l'uso di UDCA era associato a un miglioramento significativo della qualità di vita correlata alla salute; le persone con PBC senza complicanze né sintomi correlati alla PBC mostravano una qualità di vita correlata alla salute molto elevata (0,917 all'indice EQ-5D-5L).
Liu et al (2021; n=383)	PBC-40 e scala numerica per il prurito	La qualità di vita correlata alla salute dei pazienti con PBC risultava significativamente compromessa e variava in base a sesso, età e BMI; le donne avevano punteggi significativamente più alti rispetto agli uomini nei domini dei sintomi e cognitivo, mentre il dominio della fatigue era più elevato nei pazienti più anziani.

BMI: indice di massa corporea, MELD: punteggio Model for End-Stage Liver Disease, PBC: colangite biliare primitiva, UDCA: acido ursodesossicolico

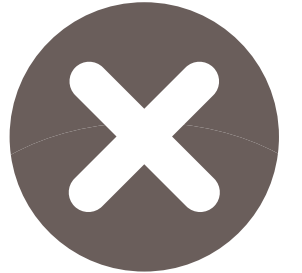
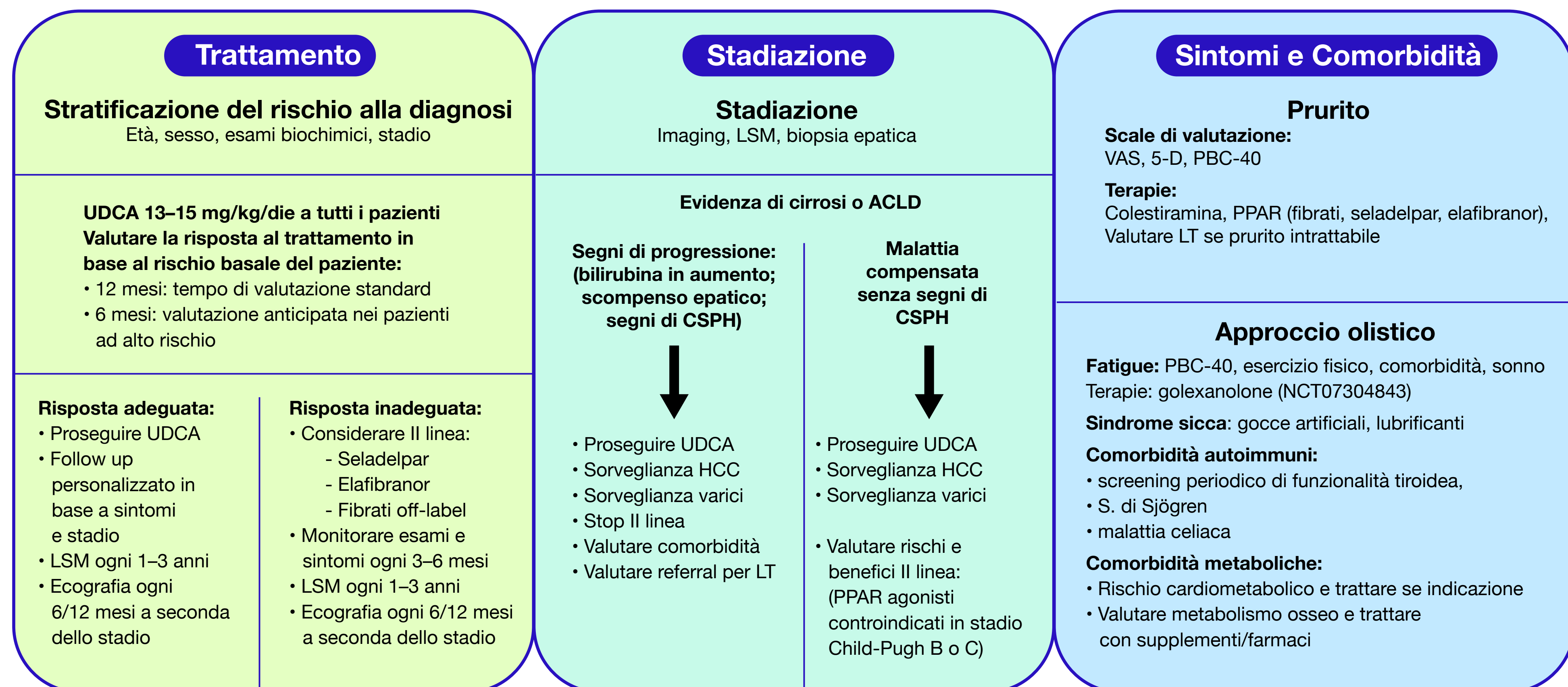


Fig. 3 Gestione integrata del paziente con PBC



5-D: scala a 5 dimensioni (EQ-5D), ACLD: malattia epatica cronica avanzata, CSPH: ipertensione portale clinicamente significativa, HCC: carcinoma epatocellulare, LSM: misurazione della rigidità epatica, PPAR: recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi, UDCA: acido ursodesossicolico, VAS: scala analogico-visiva



Tab. 3 Score dicotomici e continui di risposta all'UDCA

Score di risposta dicotomici	Score	Time point	Definizione della risposta a UDCA	Outcome
	Barcelona	12 mesi	riduzione > 40% di ALP o normalizzazione ALP	
	Paris I	12 mesi	ALP < 3 x ULN, AST < 2 x ULN e Tbil ≤ 1 mg/dl	
	Rotterdam	12 mesi	normalizzazione Tbil e/o albumina	
	Toronto	24 mesi	ALP ≤ 1,67 x ULN	
	Paris II	12 mesi	ALP ≤ 1,5 x ULN, AST ≤ 1,5 x ULN and Tbil ≤ 1 mg/gl	
	Ehim	6 mesi	riduzione ≥ 70% GGT	
	POISE	12 mesi	ALP ≤ 1,67 x ULN, riduzione dell'ALP ≥15% e bilirubina nella norma	
Score di risposta continui	Parametri			
	GLOBE		Alb, PLTS, Tbil, ALP a 12 mesi, età all'inizio di UDCA	Sopravvivenza libera da trapianto a 3,5, e 10 anni
	UK-PBC		Alb e PLTS alla diagnosi; Tbil, ALP e transaminasi a 12 mesi	Rischio di LT o morte epato-correlata a 5, 10, e 15 anni

Alb: albumina, ALP: fosfatasi alcalina, AST: aspartato aminotransferasi, GGT: gamma-glutamilttransferasi, LT: trapianto di fegato, PLTS: piastrine, Tbil: bilirubina totale, ULN: limite superiore di normalità

Tab. 4 Studi clinici delle seconde linee terapeutiche nella PBC



Trial (anno)	Numero di pazienti (placebo/)	Età media	Sesso F (%)	ALP Basale (U/L)	Cirrosi (%)	Durata	Molecola	Trattamento	Criteri di inclusione	Risposta biochimica	Risposta aggiustata per placebo	% riduzione ALP	% normalizzazione ALP	Effetto su prurito	Sicurezza
POISE (2016)	73/143	56 (SD 11)	90,70%	323	20%	52	Agonista FXR	OCA 10 mg; OCA 5-10 mg	ALP $\geq 1,67 \times$ ULN o bilirubina totale $1-2 \times$ ULN	47%; 46%	37%; 36%	39%; 32,6%	NA; NA		8 pazienti (4%) discontinuazione per prurito, AE più comune (68% e 56%); transitorio aumento di colesterolo totale e HDL, aumento di LDL
BEZURSO (2018)	50/50	53 (SD 9)	95%	243	19%	104	Agonista Pan-PPAR	Bezafibrato 400 mg	Criteri Parigi II	NA	NA	60%	67%	diminuito	Aumento creatinina +5% vs -3% placebo
	24/24	51,5 (SD 11.7)	79,20%	174	0%	52	Agonista Pan-PPAR	Fenofibrato 200 mg	ALP > ULN, o GGT > ULN, o bilirubina totale > ULN e	20.8%	20,8%	37%	54%	diminuito	1 sospensione per evento avverso serio (aumento ALT), riportati anche aumento ALT e creatinina con riduzione di dose. Nessun AE nel gruppo di controllo
NCT02823353 (2023)	60/57	52 (SD 9)	89,50%	277	4,30%	52	Agonista Pan-PPAR	Fenofibrato 200 mg + UDCA 13-15 mg/kg/die	PBC alla diagnosi, naive a UDCA	81.4% (Barcellona)	17,10%	36%	62%	non riportato beneficio	1 AE prurito con discontinuazione; AE maggiori nel gruppo con terapia combinata UDCA + Fenofibrato, con aumento transitorio di transaminasi e creatinina; eventi epatici (ascite/ sanguinamento digestivo) osservati in pazienti con cirrosi
RESPONSE (2024)	65/128	57 (SD 10)	94,80%	315	14,10%	52	Agonista PPAR- δ	Seladelpar 10 mg	ALP $\geq 1,67 \times$ ULN e bilirubina totale < $2 \times$ ULN	61,70%	41,70%	42,20%	25%	diminuito	AE non statisticamente differenti tra i due gruppi; 1 sanguinamento variceale in paziente cirrotico trattato con seladelpar
ELATIVE (2024)	53/108	58 (SD 8)	95,70%	322	8%	52	Agonista PPAR- α/δ	Elafibranor 80 mg	ALP $\geq 1,67 \times$ ULN e bilirubina totale < $2 \times$ ULN	51%	47%	40,60%	15%	diminuito	CPK e miopatia, CPK elevate con discontinuazione del farmaco in 4 (3,7%) (pazienti con terapia con statine concomitanti, IRC, ipotiroidismo)

AE: eventi avversi, ALP: fosfatasi alcalina, ALT: alanina aminotransferasi, CPK: creatinfosfochinasi (creatina chinasi), FXR: recettore X farnesoide, GGT: gamma-glutamilttransferasi, HDL: lipoproteine ad alta densità, IRC: insufficienza renale cronica, LDL: lipoproteine a bassa densità, PPAR: recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi, ULN: limite superiore di normalità



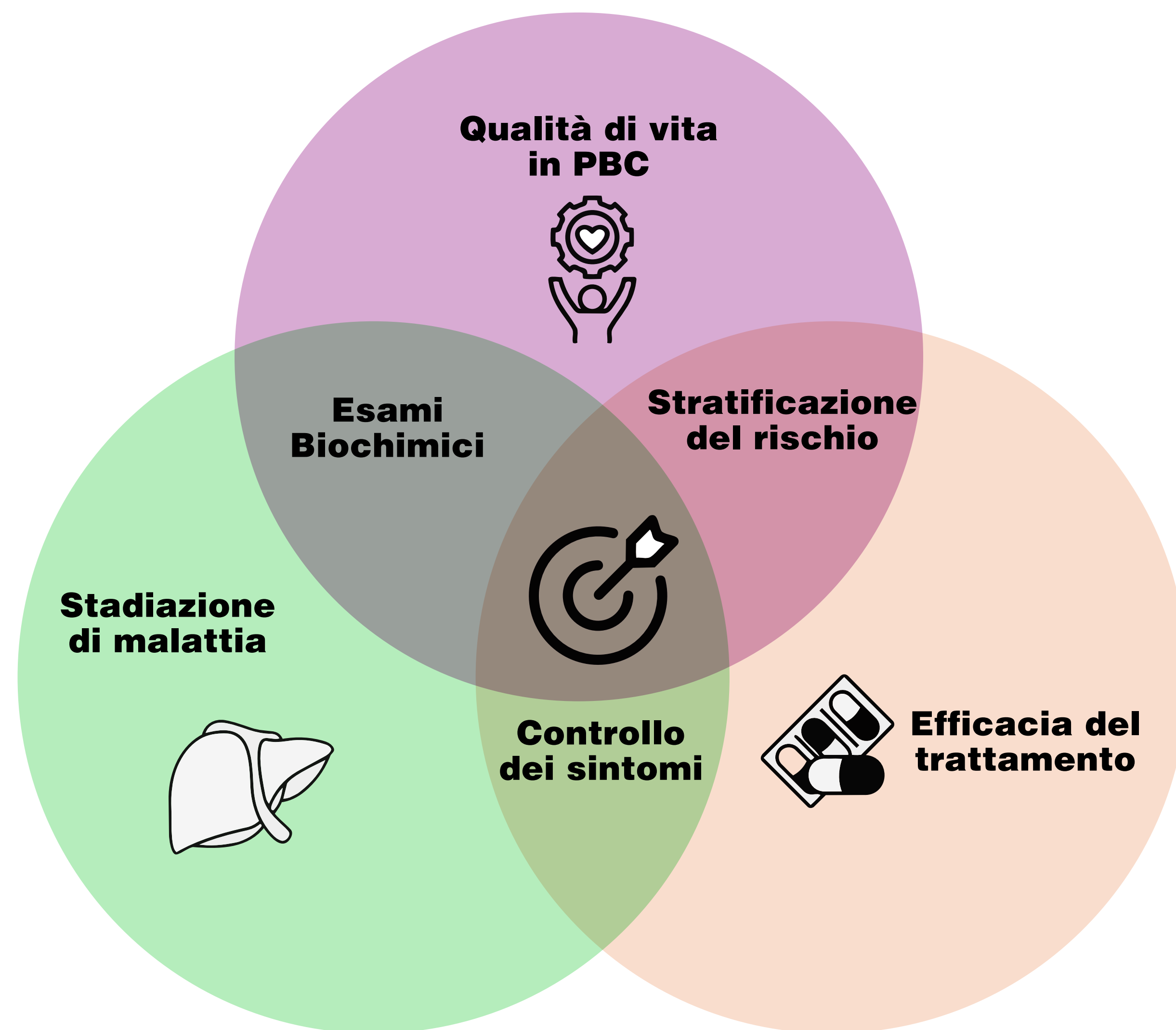
Tab. 5 Caratteristiche e differenze dei PPAR agonisti utilizzati in pratica clinica

Molecola	Selettività PPAR	Meccanismo d'azione	Effetti clinici	Status in PBC
Fenofibrato	PPAR- α	PPAR- α : azione su metabolismo lipidico/ossidazione con azione anti infiammatoria, modulazione del metabolismo degli acidi biliari	Miglioramento della ALP; effetto sul prurito variabile	Off-label (Linee guida americane lo citano come opzione di II linea)
Bezafibrato	pan-PPAR ($\alpha/\delta/\gamma$)	Pan-PPAR ($\alpha/\delta/\gamma$): azione trascrizionale più ad "ampio spettro" trascrizionale, con effetto su biochimica epatica ma con maggior rischio di AE/ interazioni	Miglioramento della ALP ed effetto sul prurito	Off-label come II linea, supportato da dati robusti (RTC BEZURSO; studio retrospettivo, n=746, 3932 anni-pz: associato a calo di mortalità per tutte le cause di trapianto (aHR 0,325) e di mortalità epatica o trapianto (aHR 0,275)) rispetto a UDCA in monoterapia.
Elafibranor	PPAR- α/δ	PPAR- α/δ : azione con potenziale modulazione "complementare" di metabolismo degli acidi biliari e infiammazione e omeostasi lipidica	Miglioramento biochimico vs placebo	Approvazione condizionale FDA/EMA
Seladelpar	PPAR- δ	PPAR- δ : azione su pathway legati alla modulazione del metabolismo degli acidi biliari, con riduzione dell'infiammazione e della molecola pruritogena IL-31	Miglioramento della ALP e del prurito	Approvazione condizionale FDA/EMA

ALP: fosfatasi alcalina, EMA: Agenzia Europea per i Medicinali, FDA: Food and Drug Administration, GFR: velocità di filtrazione glomerulare, PPAR: recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi, RTC: studio clinico randomizzato e controllato, UDCA: acido ursodesossicolico



Fig. 4 Approccio olistico del paziente



PBC: colangite biliare primitiva