

<p><b>Titolo dello studio</b></p> <p><b>“The use of human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis: a multicentric, open-label randomized clinical trial”.</b></p> <p><b>The ANSWER study</b></p>	
<p><b>Patrocinato da AISF - SIGE - AIGO</b></p>	
<b>Responsabile (Principal Investigator)</b>	<p>Prof. Mauro Bernardi Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Alma Mater Studiorum - Università di Bologna</p>
<b>Data di inizio studio (mese/anno)</b>	Marzo 2011
<b>Data presunta di termine studio (mese/anno)</b>	Maggio 2016
<b>Descrizione dell'attività svolta (max 400 parole)</b>	
<p>Dopo la chiusura della fase di arruolamento, terminata in data 30/11/2014 al raggiungimento della numerosità campionaria prevista dal protocollo (440 pazienti totali) nel corso dell'ultimo anno il lavoro si è concentrato sul follow up dei pazienti attivi e sulla progressiva chiusura formale dei Centri che hanno terminato lo studio.</p> <p>Gli ultimi pazienti arruolati hanno di fronte un potenziale periodo di osservazione di 18 mesi, portando quindi a stimare il completamento definitivo dello studio entro il mese di maggio 2016 (data che potrà essere anticipata in caso di interruzione precoce del follow up per uno dei motivi di interruzione previsto da protocollo).</p> <p>In data 20 ottobre 2014, inoltre, gli Statistici del CINECA hanno provveduto a estrapolare i dati fino a quel momento inseriti nella banca dati elettronica, per svolgere l'interim analysis, come previsto da protocollo. Parte dei dati, relativi in particolare all'outcome primario, alla gestione dello scompenso ascitico e alle principali complicanze della cirrosi, sono stati sottomessi come abstract e presentati come comunicazione orale in occasione dell'Annual Meeting AISF 2015 (allegato).</p>	
<b>Problematiche riscontrate e proposte di soluzione (max 200 parole)</b>	

## **ABSTRACT – ANNUAL MEETING AISF 2015**

M. Bernardi<sup>1</sup>, O. Riggio<sup>2</sup>, P. Angeli<sup>3</sup>, C. Alessandria<sup>4</sup>, S. Neri<sup>5</sup>, F.G. Foschi<sup>6</sup>, F. Levantesi<sup>7</sup>, S. Boccia<sup>8</sup>, A. Airolidi<sup>9</sup>, S. Faggiuoli<sup>10</sup>, G. Svegliati-Baroni<sup>11</sup>, G. Laffi<sup>12</sup>, R. Cozzolongo<sup>13</sup>, G. Butera<sup>14</sup>, V. Sangiovanni<sup>15</sup>, P. Toniutto<sup>16</sup>, M.A. Zocco<sup>17</sup>, R. De Marco<sup>18</sup>, F. Morisco<sup>19</sup>, F. De Leonardis<sup>20</sup>, I. Cacciola<sup>21</sup>, G. Elia<sup>22</sup>, A. Federico<sup>23</sup>, S. Massironi<sup>24</sup>, R. Guarisco<sup>25</sup>, A. Marin<sup>26</sup>, S. Piano<sup>3</sup>, C. Elia<sup>4</sup>, S. Nardelli<sup>2</sup>, D. Maiorca<sup>5</sup>, E. Neri<sup>6</sup>, A. Mastroianni<sup>7</sup>, M. Tufoni<sup>1</sup>, L. Simone<sup>8</sup>, L. Cesarini<sup>9</sup>, G. Magini<sup>10</sup>, M. Marzioni<sup>11</sup>, R.G. Romanelli<sup>12</sup>, M. Zappimbulso<sup>13</sup>, F. Macaluso<sup>14</sup>, G. Parrella<sup>15</sup>, F. Pugliese<sup>16</sup>, A. Tortora<sup>17</sup>, M. Cavallin<sup>3</sup>, A. Andrealli<sup>4</sup>, C. Pasquale<sup>2</sup>, F. Fidone<sup>5</sup>, A. Lanzi<sup>6</sup>, A. Alberti<sup>9</sup>, F. Salerno<sup>27</sup>, A. Roncadori<sup>28</sup>, G. Zaccherini<sup>1</sup>, P. Caraceni<sup>1</sup>, and the ANSWER Study Group.

<sup>1</sup>Università di Bologna, <sup>2</sup>Università di Roma "La Sapienza", <sup>3</sup>Università di Padova, <sup>4</sup>A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino, <sup>5</sup>Università di Catania, <sup>6</sup>A.U.S.L. Ravenna – Osp. di Faenza, <sup>7</sup>A.U.S.L. Bologna – Osp. di Bentivoglio, <sup>8</sup>A.O.U. di Ferrara, <sup>9</sup>A.O. Niguarda Ca' Granda di Milano, <sup>10</sup>A.O. Papa Giovanni XXIII di Bergamo, <sup>11</sup>Università di Ancona, <sup>12</sup>Università di Firenze, <sup>13</sup>IRCSS "De Bellis" di Castellana Grotte, <sup>14</sup>Università di Palermo, <sup>15</sup>A.O.R.N. dei Colli – Osp. Cotugno di Napoli, <sup>16</sup>Università di Udine, <sup>17</sup>Università Cattolica di Roma, <sup>18</sup>A.O. di Cosenza, <sup>19</sup>Università di Napoli "Federico II", <sup>20</sup>Università di Roma "Tor Vergata", <sup>21</sup>Università di Messina, <sup>22</sup>A.O.U. di Parma, <sup>23</sup>Seconda Università di Napoli, <sup>24</sup>Università di Milano – Osp. Maggiore Policlinico, <sup>25</sup>A.S.L. Roma H - Osp. "San Giuseppe" di Marino, <sup>26</sup>A.U.L.S.S. Mirano – Osp. di Dolo, <sup>27</sup>Università di Milano – Policlinico San Donato, <sup>28</sup>C.I.N.E.C.A. - Bologna.

### **LONG-TERM USE OF HUMAN ALBUMIN FOR THE TREATMENT OF ASCITES IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS: THE INTERIM ANALYSIS OF THE ANSWER STUDY.**

**Introduction.** Despite long-term human albumin (HA) administration for treating cirrhosis with ascites is commonly used in Italy, the scientific evidence of its efficacy is still lacking.

**Aim.** To assess the efficacy of long-term HA administration in patients with cirrhosis and ascites.

**Methods.** In this multicentre, prospective, randomized clinical trial, 420 patients with cirrhosis and uncomplicated ascites treated with anti-mineralocorticoids ( $\geq 200$  mg/day) and furosemide ( $\geq 25$  mg/day) are planned to be randomized 1:1 to either standard medical treatment (SMT) or SMT+HA (40g twice weekly for 2 weeks, and then 40g weekly). Death, liver transplantation, TIPS, refractory ascites requiring  $\geq 3$  paracentesis/month or 18 months follow-up terminate the study. The primary end-point is mortality. Among the secondary end-points, those related to the management of ascites and the incidence of complications of cirrhosis were assessed in this analysis.

**Results.** 386 (SMT: 188; SMT+HA: 198) patients were included. Their respective median follow-up duration was 183 (129-233) and 301 (238-355) days ( $p=0.021$ ). Baseline demographics and clinical and laboratory parameters were well balanced between the two arms. Kaplan-Meier intention-to-treat analysis showed that mortality was significantly reduced in patients receiving HA (at 18 months: SMT+HA: 22%, SMT: 34%;  $p=0.045$ ). Statistically significant benefits were found in the SMT+HA arm in the incidence rate of paracentesis (-55%,  $p<0.001$ ), incidence of refractory ascites (-42%,  $p<0.001$ ), and need of  $\geq 3$  paracentesis/month (-62%;  $p<0.001$ ). HA arm also presented an advantage in the incidence rates of SBP (-57%;  $p=0.004$ ), hepatic encephalopathy grade III-IV (-37%;  $p=0.005$ ) and renal impairment (serum creatinine  $>1.5$ mg/dl) (-28%;  $p=0.011$ ). HA administration did not increase the risk of variceal bleeding, and the incidence of severe adverse effects was similar in the two arms.

**Conclusions.** Long-term HA administration prolongs survival in patients with cirrhosis and ascites, improves greatly the management of ascites and reduces the incidence of severe complications of the disease.