

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Novembre 2003

numero 9

APPUNTI DI TERAPIA

L'adefovir dipivoxil nel trattamento dell'epatite B cronica antigene "e" negativa

a cura di Giorgio Bartolozzi

Le complicazioni dell'epatite B cronica, quali la cirrosi, il carcinoma epatocellulare e l'insufficienza epatica allo stadio finale sono responsabili di circa 1 milione di morti per anno. La lesione epatica sembra essere particolarmente grave e rapidamente progressiva in pazienti con epatite B cronica, negativi per l'antigene "e" dell'HBV (HBeAg), ma nei quali persiste la moltiplicazione virale. Per la maggior parte le epatiti B croniche e-negative sono dovute a una mutazione dell'HBV che sopprime la sintesi dell'HBeAg. La maggior parte dei pazienti sono HBeAg negativi, anti-HBe-positivi e HBV DNA positivi: essi hanno un'epatite cronica dovuta a una variante con mutazione della regione precore o core (la regione core è quella che codifica per l'HBeAg). Questa forma di malattia è diffusa in tutto il mondo ed è più comune di quanto non si pensasse. Nell'area del Mediterraneo e nel Sudest asiatico, dal 50 all'80% dei pazienti con epatite B cronica ha una malattia HBeAg negativa. Per la sua elevata endemicità e cronicità essa è un grave problema di salute pubblica. La malattia ha un andamento progressivo; una remissione spontanea duratura è rara; la malattia è caratterizzata da una moltiplicazione persistente o intermittente dell'HBV, da grave necroinfiammazione del fegato e da progressiva fibrosi. La cirrosi e il carcinoma epatocellulare insorgono con un'elevata frequenza: circa il 40% in alcuni studi hanno cirrosi. Le persone con epatite B cronica infettate con HBV con o senza positività per HBeAg, hanno oltre 1.000.000 di copie di virus per mL. Una remissione biochimica duratura si associa a una riduzione dell'incidenza del carcinoma epatocellulare e della morte, nei pazienti trattati con interferone. Al momento attuale nessun trattamento tollerabile è disponibile per i pazienti con epatite B cronica HBeAg negativa. L'uso dell'interferone può portare a remissione in qualche paziente, ma è accompagnato da effetti collaterali frequenti. La lamivudina è ben tollerata, è data per bocca e sopprime la moltiplicazione dell'HBV nei pazienti HBeAg negativi, ma la maggioranza dei pazienti, che hanno risposto alla lamivudina, ricade dopo la sospensione del trattamento. D'altra parte un trattamento prolungato con lamivudina non è possibile per l'elevata incidenza di resistenza (fino al 32% dopo un solo anno di trattamento e fino al 66% dopo 4 anni). Gli ammalati con epatite cronica hanno invece bisogno di un trattamento di lunga durata, per prevenire le complicazioni a distanza, perché essi raramente hanno la sierconversione dell'HBsAg. L'adefovir dipivoxil (Preveon, Gilead Science) è un profarmaco dell'adefovir, un analogo nucleotide fosfonato dell'AMP con

potente attività contro la polimerasi degli hepadavirus, dei retrovirus e degli herpesvirus. Prove cliniche preliminari hanno mostrato una diminuzione nel siero del DNA dell'HBV e dei livelli di aminotransferasi con dosi di 5, 30 e 60 mg al giorno, sia nei pazienti HBeAg positivi, che negativi, con epatite B cronica. Contemporaneamente si ottiene una sierconversione in HBeAg positivi. In uno studio collaborativo europeo e canadese-statunitense, al quale ha partecipato per l'Italia il Prof. Mario Rizzetto, al quale si deve la scoperta dell'HVD, sono stati studiati 185 pazienti (**Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. - Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B – N Engl J 2003, 348:800-7**). Lo studio ha riguardato 185 pazienti con epatite B cronica, HBeAg negativa, di cui una parte (2/3) a caso è stata assegnata al gruppo trattato con 10 mg di adefovir dipivoxil e una parte (1/3) è stata trattata con un placebo, per 48 settimane, con la metodica del doppio cieco. Alla 48° settimana di trattamento il 64% dei pazienti (77 su 121) mostrò alla biopsia epatica un miglioramento delle alterazioni istologiche, contro il 33% nel gruppo controllo (19 su 77) con un $P < 0,001$. Il DNA del virus B fu ridotto a meno di 400 copie/mL nel 51% dei pazienti trattati con adefovir dipivoxil, contro 0 (cioè nessuno) nel gruppo placebo, con $P < 0,001$. L'alaninaamminotransferasi si normalizzò alla 48° settimana nel 72% dei pazienti (84 su 116) trattati con adefovir dipivoxil, in confronto al 29% del gruppo placebo (17 su 59) con $P < 0,001$. Non venne notata resistenza all'adefovir dipivoxil. Gli effetti collaterali furono uguali a quelli del placebo. Viene concluso che dopo 48 settimane di trattamento con adefovir dipivoxil ci fu un significativo miglioramento, istologico, virologico e biochimico, senza comparsa di resistenza. Sullo stesso numero della rivista compare un secondo lavoro con autori del Sud-est asiatico e USA con la stessa sostanza: in questa pubblicazione sono stati trattati soggetti HBeAg positivi con epatite B cronica (**Marcellin P., Chang T-T, Lim S.G. et al. - Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B – N Engl J Med 2003, 348:808-16**). Vengono trattati 515 pazienti con 10 mg di adefovir dipivoxil (172 pazienti), con 30 mg (173 pazienti) o placebo (170 casi) al giorno per 48 settimane. Dopo 48 settimane sia il gruppo trattato con 10 mg che quello con 30 mg presentarono un miglioramento istologico (rispettivamente del 53% ($P < 0,001$), del 59% ($P < 0,001$) e del 25%). Venne ottenuta anche una riduzione fino a 0,55 log copie di DNA/mL (meno di 400 copie/mL) nei gruppi trattati, insieme a una normalizzazione dell'aminotransferasi, rispettivamente nel 48% ($P < 0,001$), nel 55% ($P < 0,001$) e nel 16%. La sierconversione per HBeAg venne ottenuta rispettivamente nel 12%, nel 14% e nel 6%. Non venne riscontrata la comparsa di resistenza; mentre la dose di 10 mg non si accompagnò a effetti collaterali di rilievo, la dose di 30 mg/die dimostrò, con una maggior frequenza, alterazioni cliniche e di laboratorio (renali). Anche questo gruppo di

ricercatori si dichiara favorevole al trattamento con adefovir dipivoxil. L'editoriale (**Mailliard M.E., Gollan J.L. – Suppressing hepatitis B without resistance – so far, so good – N Engl J Med 2003, 348:848-50**) commenta in senso favorevole le due pubblicazioni. Esso ricorda tuttavia che la spesa per l'acquisto del farmaco è di \$ 450 al mese. Gli autori ritengono che con questi nuovi trattamenti, siamo entrati in una nuova era: Essi sperano che la vaccinazione contro l'HBV, insieme al trattamento con lamivudina, adefovir o altri analoghi nucleosidici, utilizzabili anche in associazione e disponibili a prezzi meno elevati, possano portare a una trasformazione dell'epatite B cronica: da un flagello mondiale a un "mero fastidio".