

## Lamivudina ed epatite cronica B

### 1. Epidemiologia

Il virus dell'epatite B (HBV) appartiene alla famiglia dei virus con genoma DNA denominati *Hepadnavirus*. Si calcola che le persone infettate da questo virus raggiungeranno, nel mondo, i 400 milioni nel corso del 2000 (1). Le aree con maggiore prevalenza di infezioni da HBV comprendono Sudest Asiatico, Cina e Africa, dove i portatori cronici sono circa il 10% della popolazione. America del Nord, Europa Occidentale e Australia presentano livelli più bassi di endemicità (2). In Italia la prevalenza media è intorno al 3%.

#### Bibliografia

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;**337**:1733-45.
2. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;**13** Suppl 1:S47-9.

### 2. Caratteristiche cliniche

Nei soggetti colpiti da HBV l'infezione di solito insorge e decorre in modo asintomatico, anche se in circa il 10% dei pazienti può manifestarsi un'epatite acuta. Nella maggioranza dei casi l'infezione può successivamente evolvere verso la guarigione; in circa il 10% dei soggetti adulti e fino al 90% dei neonati che contraggono l'infezione dalla madre l'epatite B tende invece a cronicizzare. La maggiore morbilità e mortalità si verificano se lo stato di infiammazione epatica progredisce a cirrosi, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare. In uno dei più grandi studi prospettici su carcinoma epatocellulare e HBV, in cui sono stati considerati oltre 22.000 uomini colpiti dall'infezione, il rischio relativo di cancro primitivo al fegato era 223 volte maggiore in soggetti con HBV rispetto a controlli non infetti (1).

#### Bibliografia

1. Beasley RP et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;**2**:1129-33.

### 3. Diagnosi

La diagnosi di epatite cronica B si basa sulla ricerca nel sangue del paziente di marcatori virali. L'infezione è suggerita dalla persistenza dell'antigene di superficie del virus (HBsAg) sei mesi dopo un'infezione acuta e,

in aggiunta, dal riscontro di replicazione virale attiva attraverso l'evidenza sierologica dell'antigene del nucleocapside del virus (*core*) (HBeAg) o del genoma del virus (HBV-DNA). E' utile la conoscenza del valore delle transaminasi epatiche per definire lo stato infiammatorio del fegato.

La persistenza di HBsAg, il grado di replicazione virale attiva e la presenza di transaminasi elevate sono gli elementi da tenere in debita considerazione per una terapia antivirale, al fine di prevenire le potenziali conseguenze di un'infezione cronica HBV.

### 4. Terapia antivirale: perché, quando e come attuarla

L'obiettivo del trattamento dell'epatite cronica B è di arrestare la progressione del danno epatico annullando la replicazione virale o eliminando l'infezione. Una perdita sostenuta dei marcatori di replicazione virale attiva (HBeAg e HBV-DNA) si traduce in remissione biochimica, istologica e clinica (1). Nei pazienti HBeAg-positivi, la sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe si associa a scomparsa dell'HBV-DNA dal siero e a remissione della patologia epatica (2). Tuttavia, nei pazienti in cui una mutazione nella regione *pre-core* genomica del virus impedisce la produzione di HBeAg, la replicazione virale continua nonostante la presenza di anti-HBe e in assenza di HBeAg; in questi pazienti l'HBV-DNA rimane positivo e la malattia epatica rimane attiva (3).

In Italia, l'incidenza dell'epatite B è in netta riduzione ed è sostenuta nella stragrande maggioranza dei casi da virus mutante; questi pazienti, che nel 1997 erano il 90% di quelli con epatite B (4), sono caratterizzati da HBV-DNA positivo, malattia epatica attiva, HBeAg-negativo e anti-HBe spesso positivo.

In pazienti con replicazione attiva si manifesta danno epatico che progredisce a cirrosi, che tuttavia è minimo nei soggetti in cui i livelli di HBV-DNA sono negativi nonostante la persistenza di HBsAg. Pertanto, i pazienti con replicazione attiva sono quelli che più necessitano di trattamento. Anche se molti di questi pazienti possono presentare un'evidenza minimale di infiammazione epatica, la presenza di viremia persistente presagisce la patologia epatica, se non subito, certamente in un tempo successivo (1).

Indicazioni al trattamento includono la dimostrazione di replicazione virale in atto, presenza di HBeAg e di HBV-DNA da almeno 6 mesi, persistente innalzamento dei valori di transaminasi, evidenza di infezione HBV

cronica alla biopsia epatica (5). E' utile eseguire una biopsia epatica, anche se non è assolutamente necessaria, prima di iniziare il trattamento per valutare il grado di estensione della malattia ed escludere altre cause (1).

Il monitoraggio dovrebbe includere le valutazioni mensili dei livelli sierici di HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe e transaminasi (1).

Bibliografia

1. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med* 2000;**132**:723-31.
2. Hoofnagle JH et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;**94**:744-8.
3. Carman WF et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;**2**:588-91.
4. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical view. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.
5. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:347-56.

4.1. L'interferone alfa

Fino a poco tempo fa, l'interferone alfa (2a o 2b) ha rappresentato l'unica terapia dell'epatite cronica B. Si ritiene che questo farmaco agisca contemporaneamente come antivirale e come immunomodulatore. Un profilo di efficacia del farmaco prevede una risposta sostenuta in cui i livelli di HBV-DNA si riducono e diventano negativi. Nei due terzi dei soggetti che presentano una risposta sostenuta i valori delle transaminasi aumentano transitoriamente; inoltre, si osserva perdita di HBeAg e sviluppo di anti-HBe. Si ritiene che la crescita transitoria delle transaminasi, che di solito si manifesta durante il trattamento con interferone ma che può presentarsi anche dopo la sua conclusione, sia il risultato di una clearance immuno-mediata degli epatociti infetti da HBV. Si può osservare in altri casi una risposta parziale, in cui una diminuzione transitoria dei livelli di transaminasi e di HBV-DNA sierico si associa a persistenza di HBeAg (1).

Fra i pazienti con epatite cronica B HBeAg-positiva, trattati con interferone per 6 mesi, la percentuale di risposta (normalizzazione di transaminasi, negativizzazione di HBeAg e HBV-DNA) è di circa il 20-30% più elevata di quella osservata in pazienti comparabili non trattati. Molto più tardiva è la perdita di HBsAg, che si verifica in molti di essi. Il punto più importante è che la risposta all'interferone pare si associ a una migliorata sopravvivenza e a prevenzione di cirrosi (2,3). Gli studi che dimostrano il raggiungimento di questi successi terapeutici sono tuttavia limitati e necessitano di conferme mediante ulteriori osservazioni.

Molto più incerti sono i risultati del trattamento con interferone alfa nei pazienti con epatite HBV-DNA-positiva ma HBeAg-negativa, da virus mutanti, di frequente osservazione in Italia. Questi pazienti hanno una risposta all'interferone meno frequente degli HBeAg-positivi e, soprattutto, tendono, in alta percentuale, a riattivare la malattia dopo sospensione della terapia.

L'uso dell'interferone non è indicato nei soggetti HBsAg-positivi con transaminasi normali, molti dei quali sono peraltro HBV-DNA-negativi.

L'interferone può provocare importanti effetti indesiderati, in primo luogo i sintomi di sindrome simil-influenzale: dolori muscolari, febbre, brividi, astenia, mal di testa, nausea. Altri eventi avversi sono rappresentati da lieve depressione midollare, anomalie tiroidee nel 2-5% dei pazienti ed effetti psichiatrici, quali depressione, in circa il 15% dei pazienti. L'insorgenza di trombocitopenia o di granulocitopenia, di importanti alterazioni dell'umore o di uno stato di fatica debilitante può richiedere modifiche del dosaggio o l'interruzione della terapia.

L'interferone deve essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con cirrosi, in quanto può esacerbare un'epatite e portare a decompensazione. In queste condizioni sono state utilizzate dosi molto basse di interferone, con qualche successo (4).

L'interferone non si dimostra sempre efficace. Nonostante la selezione dei pazienti, solamente il 30-40% presenta una risposta sostenuta. Fattori predittivi di risposta favorevole prima dell'inizio del trattamento sono rappresentati da bassi livelli di HBV-DNA (< 200 pg/mL), transaminasi elevate (> 100 U/L), presenza di necroinfiammazione epatica attiva. Altri fattori vengono talora associati a successo terapeutico, tra cui assenza di immunosoppressione, sesso femminile, storia di epatite itterica acuta, epatite di breve durata, virus di tipo selvaggio (HBeAg-positivi), acquisizione orizzontale piuttosto che perinatale del virus. Per pazienti che non raggiungono questi criteri, la percentuale di risposta è inferiore al 5% (5).

In caso di pazienti che non rispondono all'interferone o non sono candidati adatti al trattamento, sono richieste altre modalità di intervento. In questo gruppo di pazienti sono altresì inclusi i soggetti immunosoppressi, coloro che presentano transaminasi normali (e replicazione virale), i pazienti con cirrosi decompensata e quelli infetti con mutanti *precore* HBeAg-negativi.

In caso di pazienti con epatite cronica B con sovrainfezione delta (B/D), la risposta terapeutica richiede alte dosi di interferone (9 MU tre volte la settimana per un anno), che molti pazienti non tollerano. Anche con queste dosi i *responders* non sono oltre il 50%, e la riattivazione della malattia si verifica in oltre metà di essi entro sei mesi (6).

Questi risultati, per di più ottenuti in piccoli gruppi di pazienti, mettono fortemente in dubbio l'utilità del trattamento con interferone in questo tipo di epatite.

Bibliografia

1. Fried MW. Therapy of chronic viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996;**80**:957-72.
2. Lau DTY et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;**113**:1660-7.
3. Niederau C et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;**334**:1422-7.
4. Perrillo R et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;**109**:908-16.
5. Lok AS et al. Thrice weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication. *Liver* 1984;**4**:45-9.
6. Farci P et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;**330**:88-94.

## 4.2. Lamivudina

### 4.2.1. Chimica, caratteristiche, meccanismo d'azione

L'uso della lamivudina nella terapia dell'epatite cronica virale tipo B è un indotto della ricerca farmacologica sull'AIDS. Il trasferimento del farmaco in questo ambito ha seguito l'osservazione che la lamivudina, oltre ad inibire la replica dell'HIV, era anche capace di reprimere profondamente la sintesi dell'HBV nei pazienti con AIDS coinfectati da quest'ultimo virus (1). La lamivudina interagisce selettivamente con la trascrittasi inversa sia dell'HIV che dell'HBV, bloccando la sintesi del DNA virale; l'effetto inibitorio è dovuto alla sua incorporazione nel DNA nascente di cui termina prematuramente l'estensione della catena (2). Diversamente dall'interferone, la lamivudina non interferisce con la risposta immunitaria dell'ospite.

La selettività della lamivudina per l'enzima virale è dimostrata dal suo IC 50 (quantità del farmaco che riduce del 50% la replica dell'HBV), pari a solo 0,008-0,032 M (1), concentrazione marcatamente più bassa di quella di altri farmaci antivirali sperimentati nella terapia dell'epatite B e 10.000 volte inferiore a quella necessaria per interferire nell'attività delle polimerasi cellulari.

Chimicamente la lamivudina è l'enantiomero negativo della 2-deossi-3-tiacidina. Il suo metabolita attivo è la lamivudina-5'-trifosfato, prodotta dalla fosforilazione da parte di enzimi (chinasi) cellulari. Per la sua configurazione "negativa" ha minima affinità per le proteine umane; quest'ultime reagiscono in modo preferenziale con i nucleosidi a configurazione enantiomerica "positiva" (2,3).

### 4.2.2. Farmacocinetica

La lamivudina è prontamente assorbita nel tratto gastroenterico (in circa un'ora). Oltre l'80% della lamivudina assorbita dopo somministrazione per via orale è biodisponibile. Circola apparentemente libera nel plasma, non veicolata da vettori proteici, penetra pertanto agevolmente nei tessuti e viene al 70% eliminata inalterata, al 10% eliminata sotto forma di solfossido. E' escreta, sia nella sua forma inalterata che in quella metabolizzata, dall'emuntorio renale. L'emivita nel plasma è di 5-7 ore, mentre la forma trifosfato attivata nell'epatocita è di 17-19 ore; la fosforilazione ne impedisce la diffusione fuori dalla cellula (3).

In base alle caratteristiche farmacocinetiche della lamivudina derivano importanti applicazioni terapeutiche di seguito riportate.

1. Il farmaco può essere somministrato per os in un'unica somministrazione giornaliera, in quanto il suo assorbimento nel tubo intestinale è rapido ed elevato, notevole la biodisponibilità, lunga la sua permanenza intracellulare; sebbene l'assunzione di cibo ne ritardi l'assorbimento, l'entità non ne viene modificata, per cui il farmaco può essere assunto durante o lontano dai pasti.

2. Il farmaco è ben tollerato; la soglia di tossicità in vitro è migliaia di volte la dose terapeutica ed il margine di sicurezza molto ampio.
3. Riduzioni del dosaggio in pazienti adulti possono imporsi solo in presenza di insufficienza renale, vista la sua *clearance* urinaria; non sono necessarie riduzioni nell'insufficienza epatica, negli anziani o sulla base di altri parametri.

### 4.2.3. Gli studi clinici iniziali

Negli studi clinici iniziali, mirati a stabilire il dosaggio ottimale della lamivudina e la sua tollerabilità, sono state somministrate dosi di farmaco variabili da 5 a 600 mg in somministrazione unica e duplice nella giornata, per periodi di 4-24 settimane (4-6).

La lamivudina si è dimostrata già efficace alla dose di 25 mg al giorno. La dose ottimale, tuttavia, è risultata quella di 100 mg in unica somministrazione giornaliera; con questo dosaggio si otteneva un rapido declino dell'HBV-DNA (in due settimane) accompagnato dalla normalizzazione delle transaminasi, senza consistenti effetti collaterali. Dosi maggiori, pur ben tollerate, non hanno prodotto risultati superiori alla dose di 100 mg.

Questi studi hanno altresì dimostrato che la risposta al farmaco era indipendente da fattori demografici (etnia) e da precedente terapia con interferone. Pochi effetti indesiderati sono stati osservati durante 12 o 24 settimane di trattamento con un dosaggio di 100 mg/die di lamivudina (4,5). I livelli sierici di HBV-DNA si sono ridotti a valori irrilevanti nel 93-100% dei pazienti, ma, una volta sospesa la terapia, la viremia è rimontata e le aminotransferasi sono risalite ai livelli originali.

Dagli studi iniziali è dunque emerso che la posologia ottimale della lamivudina nell'epatite cronica B è 100 mg al giorno e che terapie fino a sei mesi sono insufficienti a produrre eradicazione dell'HBV nella maggior parte dei pazienti; in presenza di insufficienza renale concomitante è opportuno ridurre i dosaggi. Gli studi clinici successivi sono stati dunque orientati a somministrare il farmaco per periodi prolungati.

### 4.2.4. Lamivudina nell'epatite cronica HBsAg-positiva

L'efficacia della lamivudina è stata valutata in 5 studi controllati per un totale di 808 pazienti americani e cinesi (Tabella 1) (5-9).

In uno di tali studi, condotto in Cina, la terapia è stata protratta fino a 3 anni (9). In tutti gli studi, la lamivudina, alla dose di 100 mg per un anno, ha determinato normalizzazione sostenuta delle transaminasi in una percentuale significativamente più alta di pazienti rispetto al placebo (40-70% vs 7-24%). La risposta delle transaminasi si è manifestata precocemente, dopo due settimane dall'inizio del trattamento, anche se la loro normalizzazione solitamente si è avuta entro 6 mesi dall'inizio della terapia.

Nei pazienti trattati la viremia è rapidamente declinata e durante la terapia i livelli mediani di HBV-DNA sono rimasti a un valore inferiore del 97% rispetto ai livelli originali dopo 2 settimane e del 98% dopo 1 anno. La soppressione dell'HBV-DNA si è efficacemente mantenuta durante il trattamento. In questi studi non vi è stata differenza nella percentuale di eliminazione dell'HBV-DNA fra pazienti d'origine caucasica ed orientale o fra quelli in precedenza trattati o meno con interferone. Nello studio americano (11), quando la terapia è stata interrotta, i livelli sierici di HBV-DNA hanno evidenziato la tendenza a ritornare, in generale, verso i valori precedenti al trattamento, anche se si sono mantenuti al di sotto dei livelli originali. Rispetto ai pazienti trattati per 3 - 6 mesi, che hanno evidenziato un rapido ritorno ai livelli iniziali di HBV-DNA entro due mesi dal termine del trattamento, i pazienti trattati per 12 mesi hanno presentato, dopo sospensione della terapia, un trend più lento. In aggiunta, i livelli mediani di HBV-DNA sono rimasti di circa il 55% al di sotto di quelli originali per 4 mesi dalla fine del trattamento.

Analogamente, la proporzione di pazienti che hanno sia perso l'HBeAg, sierconvertito ad anti-HBe, sia negativizzato l'HBV-DNA, è stata significativamente più alta fra i trattati che in coloro che hanno ricevuto il placebo (cumulativamente il 22% contro il 7,7%) (Tabella 1). Da rilevare che, contrariamente all'interferone che induce di solito sierconversione in una fine-

stra temporale relativamente ben definita (tra il 3° ed il 4° mese dall'inizio della terapia), la sierconversione indetta da lamivudina si è cumulata nel tempo; nello studio cinese la percentuale di pazienti in cui si è manifestata sierconversione è passata dal 16%, nel primo anno di terapia, al 23% nel secondo anno, al 35% nel terzo anno.

Nella maggioranza dei pazienti in cui si è manifestata sierconversione ad anti-HBe, l'HBV-DNA non è più stato dosabile nel siero per tutto il periodo di terapia. Dopo un follow up medio di 6 mesi dalla sospensione della terapia, la sierconversione ad anti-HBe è rimasta stabile nel 91% dei pazienti.

In tutti gli studi è emerso un consistente miglioramento dell'indice di Knodell (nel 52%-56% dei trattati verso il 23%-25% dei controlli). La terapia per due anni ha ulteriormente aumentato la percentuale di miglioramento istologico. In due studi (4,7) la fibrosi è progredita in un numero significativamente minore di pazienti trattati rispetto ai controlli, indipendentemente dalla risposta sierologica; in uno studio (10) l'effetto della terapia sull'evoluzione della fibrosi non è invece apparso significativo.

Il tasso di sierconversione ad anti-HBe è stato sensibilmente più alto nei soggetti con transaminasi elevate; in quelli con livelli dell'enzima superiore di cinque volte il valore normale massimo è stato del 70%. Altri livelli di attività citolitica sono dunque un fattore predittivo favorevole.

**Tabella 1. Percentuale di pazienti che hanno eliminato HBsAg dopo 1 - 2 - 3 anni di terapia con lamivudina**

Autore	Rif. Biblio.	Durata terapia (anni)	Sieroconversione da HBeAg a anti-HBe e negativizzazione di HBV-DNA (%)	
			lamivudina	placebo
Lai,1998	(7)	1	16	4
Liaw,1998	(8)	2	23	-
Leung,1999	(9)	3	35	-
Schiff, 1998	(10)	1	18	13
Dienstag,1999	(11)	1	17	6

Per quanto concerne la terapia di combinazione interferone-lamivudina, alcuni studi condotti in passato hanno dimostrato che questa non è in grado di apportare beneficio in pazienti *naif* o in soggetti che in precedenza non avevano risposto all'interferone da solo (10). In base ad uno studio recentemente concluso (12), pare invece che una terapia combinata lamivudina e interferone alfa determini un aumento della quota di sierconversione di HBeAg, in particolare in pazienti con livelli iniziali di transferasi moderatamente elevate. Tuttavia, il beneficio potenziale della terapia lamivudina-interferone va ulteriormente studiato testando differenti combinazioni terapeutiche.

#### 4.2.5. Lamivudina nell'epatite cronica HBeAg-negativa/Anti-HBe-positiva

I dati sono ancora scarsi. Si pone, inoltre, nel trattamento dell'epatite anti-HBe positiva, la difficoltà di definire un end point terapeutico. E' stato condotto solo uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo, della durata di 12 mesi (13). In questo studio 100 mg/die di lamivudina si sono rilevati efficaci nel determinare la normalizzazione delle aminotransferasi e l'apparente eliminazione dell'HBV-DNA dal siero nel 65% dei pazienti, con un miglioramento del punteggio dell'indice istologico di Knodell nel 60% delle biopsie esaminate.

A fine trattamento, tuttavia, la viremia e/o le aminotransferasi sono recidivate in buona parte dei pazienti; alla 72<sup>a</sup> settimana dello studio (24<sup>a</sup> settimana di follow up dopo la sospensione della terapia) solo l'11 % dei pazienti manteneva una risposta completa (HBV-DNA indeterminabile, ALT/AST normali) (14). L'HBsAg non è stato eliminato in alcun paziente.

#### 4.2.6. Lamivudina nel trapianto epatico

Per il suo potere inibitorio sull'HBV, la lamivudina s'è rivelata utile nel trapianto epatico. La somministrazione preventiva del farmaco consente di condurre la maggior parte dei portatori di HBV all'atto operatorio con viremie bassissime, tali da garantire il minimo rischio di reinfezione dell'innesto epatico (15-18).

#### 4.2.7. Effetti collaterali

L'esperienza accumulata con centinaia di casi trattati ha dimostrato che la lamivudina è ben tollerata. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati sensazioni di malessere ed astenia, infezioni del tratto respiratorio, mal di gola e disturbi tonsillari, cefalea, dolori e crampi addominali, nausea, vomito e diarrea. Non sono state segnalate variazioni significative dei parametri di laboratorio durante la terapia, ad eccezione dell'innalzamento dei valori di creatinfosfochinasi (non associati a segni o sintomi clinici) e dell'innalzamento dei valori di transaminasi durante o dopo il trattamento.

Non è stabilita la sicurezza d'impiego della lamivudina nella donna in gravidanza; il farmaco è escreto nel latte materno.

#### 4.2.8 Resistenza alla lamivudina

La somministrazione prolungata di lamivudina è gravata dall'insorgenza di resistenza causata dall'emergenza di mutanti virali insensibili, o poco sensibili, al farmaco. Nel suo ciclo biologico, dopo l'infezione il genoma virale si localizza nel nucleo dell'epatocita ed è convertito in DNA circolare chiuso in modo covalente (il cosiddetto ccc-DNA). Dalla trascrizione del ccc-DNA virale viene codificata una molecola di RNA che si trasferisce nel citoplasma dove la DNA polimerasi virale, che agisce come una trascrittasi inversa, catalizza la sintesi del nuovo DNA (19).

La lamivudina sopprime la replicazione dell'HBV attraverso l'inibizione della trascrizione dell'RNA virale in DNA, ma non sradica il ccc-DNA (3); pertanto, l'infezione può riprendere e accompagnarsi a resistenza al farmaco. Il fenomeno della resistenza è causato da mutazioni del HBV, sotto pressione farmacologica, e l'insorgenza dei mutanti è funzione del tempo. Nel paziente ordinario cominciano ad apparire all'8°-9° mese di terapia e tendono ad aumentare progressivamente; appaiono in genere prima e sono più frequenti

nei trapianti epatici trattati con lamivudina (20). La percentuale di insorgenza di mutanti nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva studiati in trial clinici è stata del 14 - 32% dopo un anno di terapia (4-9). Nello studio cinese la percentuale d'insorgenza di mutanti è stata del 14% dopo il primo anno di terapia (7), del 39% dopo il secondo (8) e del 49% dopo il terzo (9). Simili le percentuali osservate nei pazienti trattati per epatopatia anti-HBe-positiva (13).

Quando si sviluppano i mutanti, è di nuovo determinabile l'HBV-DNA, sebbene solitamente a titoli inferiori rispetto a quelli dell'infezione originale; la ricomparsa dell'HBV-DNA è spesso accompagnata dall'aumento delle ALT.

L'esperienza clinica iniziale è parsa indicare che, anche quando insorgono mutanti, la sintesi dell'HBV-DNA rimane depressa e l'entità della citolisi è limitata (rispetto alla malattia originale). Di conseguenza, poiché il virus competente maturo rimpiazza rapidamente il mutante una volta sospesa la lamivudina, è stato proposto di mantenere la terapia, malgrado lo sviluppo di mutanti per prevenire riacutizzazioni della malattia dovute al ritorno del virus originale (21). Studi recenti, tuttavia, indicano che lo sviluppo di mutanti YMDD si può associare a recrudescenze anche gravi della malattia.

#### 4.2.9. Lamivudina vs interferone

La lamivudina costituisce un'alternativa all'interferone, che finora ha rappresentato l'unica terapia dell'epatite cronica B.

L'interferone è efficace nel 20%-30% delle forme HBeAg-positive, ma inefficace nelle forme anti-HBe-positive; la lamivudina ha efficacia simile all'interferone nelle forme HBeAg-positive ma è anche capace di reprimere consistentemente l'HBV-DNA nelle forme anti-HBe-positive.

La terapia con lamivudina è certamente più pratica e maneggevole di quella con interferone. Quest'ultimo può essere somministrato solo per via parenterale e comporta di regola effetti collaterali fastidiosi e talora importanti; la lamivudina, al contrario, è somministrata per via orale e determina raramente effetti collaterali di particolare entità. La terapia con lamivudina è meno costosa di quella con interferone.

Al contrario dell'interferone, tuttavia, la lamivudina può suscitare mutanti virali che resistono al farmaco e possono riproporre la malattia. Mentre la sospensione della lamivudina induce rapidamente la loro scomparsa, rimpiazzati dal virus originale, è incerto il destino dei mutanti YMDD ed il corso della malattia da essi causato qualora il farmaco venga mantenuto. L'ipotesi iniziale che le varianti YMDD causino una malattia più benigna rispetto alla malattia originale, tale da meritare comunque il mantenimento della terapia con lamivudina per evitare il riemergere del virus originale, è messa in dubbio da recenti evidenze di attacchi epatitici gravi in soggetti che hanno sviluppato mutanti resistenti al farmaco.

Sulla base di queste considerazioni è ragionevole ritenere che la lamivudina costituisca un'alternativa all'interferone e sia il farmaco da usare nelle forme HBeAg-positive, in chi non ha risposto all'interferone o non lo possa tollerare. E' tuttavia altresì ipotizzabile che i fattori che favoriscono la risposta terapeutica siano gli stessi per l'interferone e la lamivudina, in altre parole, il sottogruppo svantaggiato con il primo (bassi livelli di transaminasi), lo è anche con la seconda.

Da notare inoltre che il significato della sieroconversione da HBeAg a anti-HBe potrebbe essere diverso nei soggetti che rispondono all'interferone; in una parte di essi vi è ulteriore sieroconversione da HBsAg ad anti-HBs nei mesi successivi la sospensione della terapia. Questo evento non si è finora verificato nei soggetti che hanno manifestato sieroconversione ad anti-HBe dopo terapia con lamivudina.

#### 4.2.10. Durata della terapia con lamivudina

Poiché l'effetto terapeutico della lamivudina (sierconversione da HBeAg a anti-HBe) si accumula nel tempo, vi è indicazione a prolungare la terapia. Non è chiaro tuttavia quanto andrà continuata, ma sembrerebbe logico terminarla dopo qualche mese dalla sierconversione ad anti-HBe in chi sieroconverte, e mantenerla per non oltre 18-24 mesi in chi non sieroconverte, divenendo allora concreto il rischio di sviluppare mutanti YMDD.

Non vi è indicazione a continuare la terapia in chi sviluppa mutanti YMDD, se non nei pazienti a rischio di rapida evoluzione della malattia qualora compaia di nuovo l'HBV originale; in questo caso il rischio e l'incognita connessi alla persistenza dei mutanti YMDD e della loro malattia può divenire accettabile.

#### 4.2.11 Classificazione SSN

La specialità a base di lamivudina indicata nel trattamento dell'epatite cronica B è classificata in fascia A con nota CUF 71 - Zeffix 28 compresse da 100 mg (L. 203.000) e Zeffix 240 ml soluzione orale 5 mg/ml (L. 87.100). Per tale specialità è inoltre prevista la duplice via di distribuzione, per cui rientra anche in nota CUF 37.

#### 4.2.12. Conclusione

In Italia le forme HBeAg-positive sono divenute una rarità, predominando di gran lunga le forme HBeAg-negative/anti-HBe-positive per le quali l'unica opzione terapeutica è la lamivudina. Il farmaco, tuttavia, alle dosi di 100 mg/die somministrato per un anno, non si è dimostrato in grado di sradicare l'infezione, ma solo di reprimere la sintesi dell'HBV e contenere le manifestazioni infiammatorie epatiche, contingentemente alla sua somministrazione; la viremia e la malattia sono

riprese dopo la sua sospensione. E' ovvio dunque che l'unica prospettiva terapeutica è una terapia continuativa negli anni allo scopo di mantenere represso l'HBV; tale strategia implica, tuttavia, un rischio di sviluppare mutanti YMDD che diviene alla lunga proibitivo.

In questo contesto l'indicazione principale del farmaco appare al momento il rapido controllo della replicazione dell'HBV quando questa è causa di epatite ingravescente e severa, o la prevenzione di un prossimo picco viremico potenzialmente capace di scompensare la malattia, come spesso accade nelle forme avanzate anti-HBe-positive. In questi pazienti la somministrazione prolungata del farmaco potrebbe costituire un salvavita e fornire un intervallo di sicurezza nella programmazione del trapianto epatico in coloro i quali tale opzione è proponibile.

Il problema irrisolto è quando sospendere la cura; in situazioni a rischio, l'atteggiamento più congruo appare quello di mantenere il paziente in terapia per un periodo indefinito.

Per il suo profondo potere inibitorio sull'HBV la lamivudina s'è rivelata utile nel trapianto epatico; la somministrazione preventiva del farmaco consente di portare la maggior parte dei portatori di HBV all'atto operatorio con viremie bassissime, tali da garantire il minimo rischio di reinfezione dell'innesto epatico.

#### Bibliografia

1. Xie H et al. Phosphatidyl-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine: synthesis and antiviral activity in hepatitis B-and HIV-1-infected cells. *Antiviral Res* 1995;**28**:113-20.
2. Doong SL et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:8495-9.
3. Jarvis B et al. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999;**58**:101-41.
4. Dienstag et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Eng J Med* 1995;**333**:1657-61.
5. Nevens F et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a sixmonth randomised dose ranging study. *Gastroenterology* 1997;**113**:1258-63.
6. Lai CL et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997;**25**:241-4.
7. Lai CL et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1998;**339**:61-8.
8. Liaw YF et al. Two years lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of a placebo-controlled multicentre study in Asia [Abstract]. *Gastroenterology* 1998;**114**:A1289.
9. Leung N et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV [Abstract]. *J Hepatol* 1999;**30**:S1,59:GS5/25.
10. Schiff E et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy [Abstract]. International Lamivudine Investigator Group. *Hepatology* 1998;**28**:388A.
11. Dienstag et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 1999;**341**:1256-63.
12. Schalm SW et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;**46**:562-8.
13. Tassopoulos NC et al. and the Lamivudine Pre-core Mutant Study Group. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B and antigen negative/hepatitis B virus DNA positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;**29**:889-6.
14. Tassopoulos NC et al. Post lamivudine treatment follow-up patients with HBeAg negative/HBV positive chronic hepatitis B. *Br J Hepatol* 1999;**30**:S1:117.

15. Grellier L et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;**348**:1212-5.
16. Markowitz JS et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;**28**:585-9.
17. Marzano A et al. Efficacy of lamivudine treatment associated with low-dose immunoprophylaxis on HBV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;**30**:S1:80.
18. Perrillo R et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999;**29**:1581-6.
19. Severini A et al. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-) L-2'-3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1430-5.
20. Bartholomew MM et al. Hepatitis B virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthopic liver transplantation. *Lancet* 1997;**349**:20.
21. Honkoop P et al. Hepatitis B reactivation after lamivudine. *Lancet* 1995;**346**:1156-7.

## Vecchi e nuovi farmaci antipertensivi: il confronto continua

Due studi recentemente pubblicati su *The Lancet*, INSIGHT e NORDIL (1,2), hanno riproposto il problema dell'efficacia dei calcio-antagonisti nel ridurre la pressione del sangue e, in particolare, se siano più vantaggiosi di diuretici e beta-bloccanti nel prevenire eventi cardiovascolari gravi, quali infarto ed ictus.

In seguito alla pubblicazione di questi studi si è aperto un dibattito in ambito scientifico internazionale di cui proponiamo alcuni degli interventi più rappresentativi. *Le parti in corsivo rappresentano invece commenti e valutazioni a cura del Comitato di redazione del BIF.*

### Studio comparativo n. 1: nifedipina vs diuretico (INSIGHT)

In un primo studio prospettico (1), randomizzato, in doppio cieco, condotto in Europa ed Israele (*Intervention as a Goal in Hypertension Treatment: INSIGHT*), sono stati arruolati 6.321 pazienti ipertesi, con pressione > 150/95 mm Hg, o sistolica > 160 mm Hg, di età compresa tra 55 e 80 anni e con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (ipercolesterolemia, fumo, storia familiare, diabete, ecc). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 3.157 sono stati trattati con un calcio-antagonista, nifedipina 30 mg al giorno in una formulazione a lunga durata d'azione\*, 3.164 con l'associazione idroclorotiazide più amiloride (25 + 2,5 mg)\*\*. Il follow up medio è stato di 4,5 anni. Gli eventi primari misurati (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, ictus) si sono manifestati in 200 pazienti (6,3%) del gruppo nifedipina e in 182 pazienti (5,8%) del gruppo idroclorotiazide/amiloride, una differenza non significativa.

Un numero significativamente maggiore di pazienti del gruppo nifedipina è uscito dallo studio a causa di edema periferico (267 vs 14), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è risultata più elevata nel gruppo idroclorotiazide/amiloride (796, 25% vs 880, 28%). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di mortalità totale tra i due gruppi, e la maggior parte dei decessi è risultata correlata a cause non vascolari.

Nel corso dello studio, la pressione media del sangue è rimasta, in entrambi i gruppi di trattamento, vicina al valore di 138/82 mm Hg.

Gli autori della ricerca hanno concluso affermando che sia la nifedipina somministrata una volta al giorno che l'associazione idroclorotiazide/amiloride sono ugualmente efficaci nel prevenire complessivamente le complicazioni cardio e cerebrovascolari, ridotte del 50% in entrambi i gruppi di trattamento, e tale riduzione è attribuibile ad una sostanziale riduzione pressoria a valori inferiori a 140/85 mm Hg.

\* Adalat Crono "30" compresse.

\*\* In Italia l'associazione amiloride-idroclorotiazide è in commercio con la denominazione di Moduretic compresse, ognuna delle quali contiene 50 mg di idroclorotiazide e 5 mg di amiloride. Con decreto AIC del 13/01/2000 è stata autorizzata anche la specialità Moduretic Mite con dosaggi dimezzati (25 mg di idroclorotiazide e 2,5 mg di amiloride).

### Studio comparativo n. 2: diltiazem vs diuretici e/o beta-bloccanti (NORDIL)

Un secondo studio prospettico, *Nordic Diltiazem study - NORDIL*, (2), simile al precedente, con analoghi end point, è stato condotto in Svezia e Norvegia su 10.881 pazienti con pressione diastolica  $\geq$  100 mm Hg ed età compresa tra 50-74 anni. Gli autori di questa indagine, denominata NORDIL, hanno posto a confronto un altro calcio-antagonista, il diltiazem\*, con diuretici o con beta-bloccanti, o con l'associazione dei due. Il follow up medio è stato di 3 anni. I risultati del NORDIL rispecchiano quelli dell'INSIGHT, ad eccezione dei dati relativi ad ictus fatale e non fatale, la cui incidenza è risultata significativamente minore nel gruppo diltiazem: 6,4 vs 7,9 eventi per 1.000 anni-paziente (RR 0,80; IC 95%: 0,65 ÷ 0,99; p = 0,04). Gli autori della ricerca tuttavia suggeriscono prudenza nell'interpretazione di questi dati, in quanto potrebbero essere dovuti al caso. L'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale è risultata rispettivamente di 7,4 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo diltiazem e di 6,3 eventi nel gruppo trattato con diuretici e beta-bloccanti (RR 1,16; IC 95%: 0,94 ÷ 1,44; p = 0,17). Il 23% dei pazienti del gruppo diltiazem ha interrotto lo studio; nel gruppo diuretici/beta-bloccanti le interruzioni sono state del 7%.