

EPATITE CRONICA HBV CORRELATA

(a cura di V. Guadagnino, UOC Malattie Infettive A.O. G. Rummo)

[vedi anche appendice B](#)

TERAPIA CON LAMIVUDINA DELL'EPATITE CRONICA HBV:

Nei pazienti giovani, soprattutto se HbeAg ed HBV-DNA positivi, l'approccio terapeutico iniziale va sicuramente fatto con l'interferone peghilato alfa-2a o alfa-2b, ai consueti dosaggi utilizzati per la epatite da HCV, e per un tempo non inferiore ai 12 mesi, prolungabile in caso di risposta favorevole anche a 18-24 mesi.

È ben noto che la risposta sostenuta all'interferone nella epatite cronica da HBV, sia HBe-Ag che anti-HBe positiva, non è assolutamente soddisfacente, aggirandosi intorno al 15% circa dei pazienti trattati.

La terapia dell' *epatite cronica da virus B (HBV)* ha tratto pertanto notevole impulso, nell'ultimo decennio, dall'introduzione di analoghi nucleosidici efficaci nel controllare la replicazione virale.

Tra questi la **Lamivudina** si è affermata come il farmaco di maggiore utilizzo, in relazione ad una buona efficacia ed un'ottima maneggevolezza (utilizzo orale, scarsi effetti collaterali). In corso di terapia, però, è frequente la selezione di mutanti farmaco-resistenti la cui comparsa aumenta proporzionalmente al prolungarsi del trattamento.

La mutazione si associa nella maggior parte dei casi, ma non nella totalità, ad una relapse della necrosi epatica del tipo necrosi acuta epatitica, le cui caratteristiche cliniche spaziano da una ripresa contenuta a quadri d'insufficienza epatica importante. Tali condizioni, da considerare tra gli eventi avversi (anche se non correlabili ad una diretta tossicità del farmaco),

hanno portato a rivedere, negli ultimi mesi, i criteri d'utilizzo della lamivudina e le sue indicazioni.

In quest'ottica s'inseriscono sia le linee guida già pubblicate *dall'Associazione Americana di Studio del Fegato* che lo studio di coorte recentemente intrapreso *dall'Associazione Italiana Studio del Fegato*.

RISULTATI DELLA TERAPIA CON LAMIVUDINA DELL'EPATITE CRONICA DA HBV:

- 1. Sieroconversione.** Trial clinici recenti, per un totale di 731 pazienti HBeAg- positivi naive che hanno ricevuto Lamivudina per 1 anno, hanno riportato una percentuale di sieroconversione variabile dal 16 al 18%, comparata col 4 - 6% dei controlli non trattati.
- 2. Risposta virologica e biochimica.** La negativizzazione dell'HBV-DNA con le tecniche non amplificate, e delle transaminasi, si osserva in più del 70% dei casi durante la terapia, sia in pazienti HBeAg-positivi che HBeAg-minus. Alla sospensione, dopo 1 anno di terapia, la ripresa dell'attività infiammatoria e replicativa è costante nei pazienti HBeAg-positivi che non abbiano sieroconvertito, superiore al 90% nei pazienti HBeAg-minus. La riacutizzazione può, inoltre, associarsi a rapido scompenso epatico, specie nei pazienti con staging elevato alla biopsia, pur in completa assenza di segni d'ipertensione portale.
- 3. Cirrosi.** La tolleranza e la risposta alla Lamivudina delle *forme compensate* e istologiche, in assenza d'ipertensione portale, sono analoghe alle forme croniche; il trattamento di queste condizioni ha assunto, però, un grande interesse in quanto gli eventi clinici avversi (scompenso dopo la sospensione del farmaco o dopo la selezione del mutante, insorgenza di

epatocarcinoma) sembrano raggrupparsi principalmente in questo gruppo di pazienti. La terapia delle *forme scompensate* ha subito un notevole impulso dalla comparsa, in letteratura, di segnalazioni riguardo un possibile e significativo miglioramento clinico in corso di terapia. I dati a questo riguardo vanno però, interpretati alla luce delle peculiarità cliniche e virologiche delle diverse casistiche pubblicate. La terapia della *cirrosi scompensata per riacutizzazione virale* costituisce, comunque, un'indicazione univoca al trattamento antivirale nel tentativo d'ottenere il miglioramento clinico, la riduzione della carica virale in prospettiva di trapianto epatico (la cui necessità persiste nel 40% dei casi), il miglioramento della sopravvivenza nel breve termine e, nei casi più favorevoli, la stabilizzazione clinica.

4. Trapianto. La terapia preventiva con Lamivudina pre-intervento, associata alle immunoglobuline specifiche antiHBs (Human-BIG) nel post-operatorio, permette la riduzione della recidiva epatitica in più del 95% dei casi. Il solo antivirale, invece, controlla la reinfezione in circa il 50% dei soggetti, in relazione allo sviluppo dei mutanti farmaco-resistenti. La terapia andrà intrapresa nel post-trapianto di concerto con il Centro Trapiantologico di provenienza del paziente (la Unità di Malattie Infettive collabora costantemente con i Centri Trapianti di Napoli, Roma, Genova, Pisa, Torino e Milano).

RESISTENZA ALLA LAMIVUDINA

La mutazione del locus YMDD della DNA-polimerasi riduce l'efficacia del farmaco inducendo la ripresa significativa della viremia, determinabile con

tecniche non amplificate. La percentuale di resistenza virologica aumenta progressivamente col prolungarsi della terapia, raggiungendo il 60% a 4 anni.

Nei pazienti *HBeAg-positivi* è stata, altresì, descritta la possibilità di sieroconversione dopo l'insorgenza del mutante. Nei pazienti *HBeAg-minus*, invece, è possibile individuare precocemente la presenza della mutazione tramite l'utilizzo di tecniche amplificate di determinazione dell' HBV-DNA, in assenza di ripresa dell'attività biochimica. In questa condizione la costante progressione verso la resistenza biochimica in caso di selezione della variante YMDD rimane dibattuta. A seguito della comparsa del mutante sono state, inoltre, descritte condizioni di scompenso clinico ed è in corso di valutazione il tasso d'insorgenza di epatocarcinoma nei pazienti trattati.

Già da alcuni anni nei pazienti resistenti alla Lamivudina si è consolidata la possibilità di utilizzare, con ottimi risultati, **l'adefovir dipivoxil**, farmaco antivirale somministrabile anche esso per via orale verso il quale la resistenza può instaurarsi comunque, ma molto più lentamente rispetto alla Lamivudina. Non si conoscono allo stato resistenze crociate di ceppi di HBV ad entrambi i farmaci. La prescrizione dell'adefovir dipivoxil è strettamente vincolata al rispetto di una precisa normativa regionale.

Nei primi mesi del 2007 è stato approvato dal Comitato Etico della A.O. un protocollo di studio proposto dal prof. Giuseppe Ruggiero della Seconda Università degli Studi di Napoli alla U.O. di Malattie Infettive, che prevede la somministrazione contemporanea, a soggetti affetti da epatite cronica HBV correlata attiva, di entrambi i farmaci e cioè Lamivudina ed Adefovir Dipivoxil secondo prefissati schemi, al fine di confermare una prevedibile riduzione della comparsa di resistenze (Studio Clinico THECLA: Trattamento della

epatite cronica da HBV, HBeAg negativa, con la combinazione Lamivudina+Adefovir).

CONCLUSIONI

L'impatto dell'interferone peghilato, della lamivudina e dell'adefovir dipivoxil nella terapia dell'epatite cronica HBV è indubbio, ma le esperienze accumulate negli ultimi anni hanno posto in risalto poche certezze e numerosi argomenti di dibattito. In particolare l'utilizzo di Lamivudina o di Adefovir anche in possibile associazione, può trovare indicazione:

- nella terapia della cirrosi scompensata per attiva riacutizzazione virale e nella prevenzione della recidiva epatitica post-trapianto, con i limiti imposti da un corretto timing della stessa, teso a limitare il più possibile l'insorgenza di farmaco-resistenza;
- Controverso rimane l'utilizzo nell'epatite cronica e nella cirrosi compensata o scompensata senza attiva replicazione virale.

L'efficacia dei 2 farmaci non è superiore all'interferone nell'indurre sierconversione, nei soggetti HBeAg-positivi; ancora discussa invece, nei pazienti HBeAg-minus, o nei soggetti che non sierconvertono. Il principale limite al trattamento, in questi pazienti, è dato dalla necessità di prolungare a tempo indeterminato la terapia per il rischio di riacutizzazioni alla sospensione. In questa categoria di pazienti l'associazione della lamivudina con l'interferone ha dato risultati incoraggianti nel breve termine, che richiedono, però, conferme nel lungo termine. Il prossimo avvento di nuovi antivirali di associazione, come il tenofovir e l'entecavir, già ampiamente sperimentati, permetterà, probabilmente, un miglioramento dei risultati clinici.

EPATOPATIE ED HIV (a cura di G. D'Alessio, SS AIDS A.O. G.Rummo)

L'infezione da virus dell'epatite C rappresenta una pandemia cinque volte più diffusa dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana tipo 1(HIV).

La coinfezione HIV-HCV è una evenienza frequente e interessa circa un terzo dei soggetti infettati dal virus HIV, dal momento che HIV-HCV hanno modalità di trasmissione simili, prima di tutti quella parenterale soprattutto tra tossicodipendenti. Da recenti studi clinico-epidemiologici emerge che l'immunodeficienza indotta da HIV facilita la replicazione del virus C e la sua trasmissione. E' stato inoltre calcolato che il soggetto con infezione da HIV ha una progressione verso la cirrosi epatica, stadio finale dell'evoluzione ventennale di una epatite cronica HCV correlata, due volte più rapida del soggetto con sola infezione da HCV.

Infine, negli ultimi anni, se da un lato si è osservato un incremento della sopravvivenza dovuto alla introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), dall'altro nei pazienti con infezione HCV-HIV il numero dei morti per cause epatiche si è incrementato dall'11% del 1991, al 50% del 1998.

Partendo da queste premesse è evidente come in era HAART, la diagnosi e l'eventuale trattamento dell'epatite cronica da HCV debbano essere considerate problematiche prioritarie dei soggetti con infezione HIV-HCV.

E' stato ufficialmente stabilito che "la progressione dell'epatite cronica C è accelerata nei pazienti coinfeziti e che il suo trattamento è indicato nei soggetti con infezione da HIV clinicamente stabile".

Vi è ampio consenso sull'opportunità di utilizzare la stessa associazione (interferone peghilato + ribavirina) nei soggetti con infezione, arruolabili alla terapia per numero di CD4 non inferiore a 250-350.

Cominciano ad essere disponibili studi su ampie casistiche che dimostrano formalmente l'efficacia del trattamento e pertanto le associazioni scientifiche internazionali raccomandano l'opportunità di trattare questi pazienti nell'ambito di studi clinici o in Centri clinici con esperienza per entrambe le infezioni .

La U.O.C. di Malattie Infettive - SS-AIDS è stata inserita in uno studio multicentrico osservazionale, regolarmente autorizzato dal Comitato Etico della A.O. (studio O.P.E.R.A.) che autorizza il trattamento con IFN-peghilato e Ribavirina di pazienti HIV positivi affetti anche da epatite cronica attiva HCV-positiva.