

# L'impiego degli analoghi nella terapia dell'epatite cronica B: confronto tra tenofovir ed entecavir in *real life*

Clinical management

Rosanna Villani<sup>1</sup>, Roberta Forlano<sup>1</sup>, Gianluigi Vendemiale<sup>1</sup>, Gaetano Serviddio<sup>1</sup>

## Abstract

**INTRODUCTION:** Tenofovir and entecavir are potent antiviral agents. By suppressing viral replication, they induce histological improvement and finally delay the progression of chronic hepatitis B and the development of complications. They are rarely associated with serious side effects. Our data from a real life experience support data from the literature and suggest some minimal difference that may be useful in tailoring therapy.

**PATIENTS AND METHODS:** We retrospectively analyzed 54 patients affected by chronic hepatitis B (31 and 23 treated by entecavir and tenofovir, respectively). Eight patients were cirrhotic. At baseline and 4-12 and 24 weeks after starting therapy, biochemical and virological analysis were performed in all patients. Renal function tests (serum creatinine, creatinine clearance and blood urea), serum (calcium and phosphate blood level) and urine electrolyte were also studied.

**RESULTS:** All the patients reached virological control within 24 weeks. Only in the group treated by tenofovir we observed a complete viral suppression within 12 weeks. Some patients treated with tenofovir showed increased creatinine clearance without serum creatinine alteration. No significant side effects were reported with the exception of one case of persistent headache in the entecavir group for which the drug was suspended.

**CONCLUSIONS:** Entecavir and tenofovir are effective in suppressing viral replication in patients with chronic hepatitis B. Tenofovir is more potent than entecavir and viral replication is blocked within 12 weeks of therapy. Tenofovir administration is associated with slight increase of creatinine clearance without alteration of serum creatinine levels. The choice of one or the other should be made according to target and specific patients characteristics. In patients with high serum viral load where the complete and quick control of viral replication is the main target, tenofovir may represent the best choice.

**Keywords:** Tenofovir; Entecavir; Chronic Hepatitis B; Retrospective study

*Analogs in the treatment of chronic hepatitis B: real life experience with tenofovir and entecavir*

CMI 2015; 9(2): 57-62

<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v9i2.1192>

## INTRODUZIONE

Si stima che circa 350 milioni di persone nel mondo abbiano contratto l'infezione del virus dell'epatite B e che una significativa percentuale di questi svilupperà cirrosi ed epatocarcinoma (HCC) [1].

La sola presenza di elevata carica virale, indipendentemente dallo stadio di fibrosi

epatica, rappresenta un importante fattore di rischio di insorgenza di HCC [2-5].

D'altro canto è stato dimostrato che il trattamento con antivirali, azzerando la carica virale, è in grado di ridurre significativamente l'incidenza dell'epatocarcinoma (dal 6,4% osservato negli HBV con alta carica virale al 2,8% dei pazienti con HBV DNA negativo) [5].

<sup>1</sup> Centro Universitario per la Ricerca e cura delle malattie Epatiche (C.U.R.E.), Medicina Interna Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia

### Corresponding author

Prof. Gaetano Serviddio,  
c/o S.C. Medicina  
Interna Universitaria,  
Viale Pinto 1,  
71122 Foggia,  
tel +390881.741587  
fax +390881.736007  
gaetano.serviddio@unifg.it

### Disclosure

Il presente articolo è stato realizzato con il supporto incondizionato di Gilead Sciences Srl

La rapida riduzione fino alla negativizzazione della carica virale è in grado di rallentare la progressione della storia naturale della malattia e impedire il naturale processo di evoluzione verso la cirrosi [6].

È infatti ampiamente noto che il controllo virale da un lato riduce il tasso di evoluzione in cirrosi e delle complicanze, tra cui l'ipertensione portale e l'encefalopatia epatica, e dall'altro riduce il rischio di insorgenza di tumore primitivo epatico in pazienti con cirrosi conclamata [7].

I farmaci antivirali per il controllo della replicazione dell'HBV dovrebbero essere in grado di indurre un rapido controllo della viremia (potenza antivirale), ma allo stesso tempo dovrebbero essere dotati di elevata barriera genetica per impedire lo sviluppo di specie virali resistenti.

Entecavir e tenofovir sono gli unici due antivirali dotati di queste caratteristiche.

Entecavir, in quanto analogo della guanosina, blocca la trascrizione e la replicazione virale mediante l'inibizione della HBV-polimerasi responsabile della trascrizione inversa del filamento di DNA virale a partire dall'RNA messaggero e della sintesi del filamento positivo dell'HBV DNA [8].

Il meccanismo, invece, con cui tenofovir blocca la replicazione virale prevede l'inibizione della HBV polimerasi virale per competizione con il substrato naturale (deossiribonucleotide).

Un'analisi complessiva della letteratura mostra un'efficacia equivalente tra i due farmaci e un basso rischio di effetti collaterali per entrambi [9,10].

Ciononostante, ad oggi i dati di confronto diretto tra entecavir e tenofovir si basano sull'analisi di gruppi di poche centinaia di pazienti [11].

Sulla base dei dati di letteratura disponibili, dunque, resta aperto il dubbio circa la

maggior efficacia dell'uno o dell'altro farmaco. Non è possibile nemmeno stabilire quale dei due sia più conveniente in merito alla tollerabilità per via della scarsità di studi presenti in letteratura. In questo scenario appare di grande interesse l'esperienza *real life*, in particolare in riferimento alla valutazione della potenza antivirale e della sicurezza renale.

## PAZIENTI E METODI

Nel periodo compreso tra gennaio 2010 e giugno 2014 sono stati osservati 186 pazienti HBsAg-positivi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio delle transaminasi e di HBV DNA quantitativo, oltre che a valutazione della fibrosi mediante elastometria epatica (Fibroscan®).

I pazienti che presentavano HBV DNA > 20.000 UI/ml associato a ipertransaminasemia o fibrosi epatica ≥ F2 sono stati avviati a terapia con entecavir o tenofovir.

In questi pazienti è stato effettuato il monitoraggio biochimico (rilevazione dei livelli di transaminasi) e virologico (HBV DNA e HBsAg quantitativo) a 4, 12 e 24 settimane dall'inizio della terapia.

La misurazione dell'HBsAg quantitativo è stata effettuata presso il nostro centro dal 2012.

Al tempo 0 e dopo 24 settimane tutti i pazienti sono stati sottoposti a dosaggio di calcemia, fosforemia, calciuria e fosfaturia. I pazienti trattati con tenofovir sono stati sottoposti, inoltre, al basale e a 24 settimane a densitometria ossea a ultrasuoni.

La valutazione dell'HBV DNA è stata effettuata mediante *real time* PCR con valore minimo di rilevabilità di 20 UI/ml, mentre il dosaggio dell'HBsAg quantitativo è stato

**Tabella I.**  
Caratteristiche generali della popolazione studiata

ALT = alanina transaminasi;  
AST = aspartato transaminasi;  
ETV = entecavir;  
TDF = tenofovir

	Gruppo ETV (n = 31)	Gruppo TDF (n = 23)	p-value
Età (anni)	51 ± 24	42 ± 16	n.s.
Sesso (M:F)	18:13	6:17	< 0,05
Stiffness (KPa)	36,1 ± 28,4	10,8 ± 4,3	< 0,05
Cirrotici (n)	8	0	< 0,0001
AST (UI/ml)	66 ± 57	48 ± 41	n.s.
ALT (UI/ml)	67 ± 85	57 ± 51	n.s.
HBV DNA (UI/ml)	25.254 ± 51.673	5.233 ± 4.354	n.s.
HBsAg quantitativo (UI/ml)	2.629,67 ± 2.309,58	2.247 ± 2.697,61	n.s.

	4 <sup>a</sup> settimana		12 <sup>a</sup> settimana		24 <sup>a</sup> settimana	
	TDF	ETV	TDF	ETV	TDF	ETV
AST (UI/ml)	46 ± 37	74 ± 43	42 ± 29	52 ± 29	24 ± 18	23 ± 16
ALT (UI/ml)	56 ± 44	78 ± 33	33 ± 12	59 ± 18	26 ± 13	24 ± 22
HBV DNA (UI/ml)	670 ± 445	11.987 ± 39.851	< 20	2.347 ± 6.327	< 20	181 ± 176

eseguito mediante metodica immunoenzimatica con valore minimo di rilevabilità di 0,05 UI/ml.

I range di normalità per i restanti parametri sierici e urinari misurati sono stati i seguenti: creatininemia 0,5-1,2 mg/dl, azotemia 15-50 mg/dl, calcemia 8,4-10,2 mg/dl, fosforemia 2,3-4,7 mg/dl, calciuria 100-300 mg/24 ore, fosfaturia 500-1.000 mg/24 ore, clearance della creatinina 60-140 ml/min.

La clearance della creatinina è stata calcolata, quale valore stimato del GFR, mediante la formula del MDRD, cioè  $GFR \text{ ml/min/1,73 m}^2 = 175 \times (\text{creatinina sierica in mg/dl})^{-1,154} \times (\text{età espressa in anni})^{-0,203} \times 0,742$  se paziente di sesso femminile  $\times 1,21$  se paziente afro-americano [12].

L'elastometria epatica è stata eseguita con Fibroscan® (39 pazienti con sonda M e 15 pazienti con sonda XL).

Tutti i pazienti del gruppo trattato con tenofovir hanno assunto nel periodo di osservazione tenofovir disoproxil 245 mg/die. Nel gruppo dei pazienti trattati con entecavir, i pazienti cirrotici in fase di scompenso hanno assunto 1 mg/die mentre i tutti gli altri 0,5 mg/die.

## RISULTATI

Cinquantaquattro pazienti (30 di sesso femminile e 24 di sesso maschile) presentavano HBV DNA > 20.000 UI/ml associato a ipertransaminasemia o fibrosi epatica  $\geq$  F2 e sono stati avviati, pertanto, a terapia antivirale.

Diciotto di essi erano stati precedentemente sottoposti a terapia con PEG-IFN $\alpha$ 2a senza raggiungimento dei target virologici e biochimici.

I 54 pazienti erano tutti HBeAg-negativi, HCV- e HIV- negativi. Una sola paziente presentava positività per anti-HDV-IgG.

Otto pazienti erano cirrotici, e di questi 4 si erano presentati alla nostra osservazione per scompenso epatico.

Nell'analisi retrospettiva i pazienti sottoposti al trattamento antivirale sono stati

suddivisi in due gruppi: 31 trattati con entecavir e 23 pazienti trattati con tenofovir.

Tutti gli 8 pazienti affetti da cirrosi erano stati trattati con entecavir.

Nessuno dei pazienti valutati era stato trattato in precedenza con analoghi nucleotidici o nucleosidici.

Le caratteristiche generali dei pazienti osservati e divisi nei due gruppi sono riportati nella Tabella I.

I dati del monitoraggio biochimico e virologico a 4, 12 e 24 settimane dall'inizio della terapia sono riportati nella Tabella II.

La misurazione dell'HBsAg quantitativo è stata monitorata in 18 pazienti.

Dopo 4 settimane di terapia, 3 dei pazienti trattati con tenofovir e 5 dei pazienti trattati con entecavir presentavano HBV DNA negativo. Dei 5 trattati con entecavir, 3 erano cirrotici con HBV DNA quantitativo < 2.000 UI/ml e trattati con 1 mg di entecavir.

A 12 settimane dall'inizio del trattamento tutti i pazienti trattati con tenofovir risultarono HBV DNA-negativi, mentre 8 dei pazienti trattati con entecavir risultavano ancora positivi.

Dopo 24 settimane di trattamento tutti i pazienti trattati con tenofovir confermavano la negatività virale mentre 2 pazienti trattati con entecavir risultavano ancora essere HBV DNA-positivi seppure con carica inferiore alle 100 UI/ml.

Dopo 24 settimane di terapia, tutti i pazienti trattati mostravano valori di AST e ALT nella norma.

L'analisi della funzione renale ha mostrato, nel gruppo di pazienti trattato con tenofovir, un aumento della clearance calcolata della creatinina senza modifiche dei valori di creatininemia (Tabella III).

Nel gruppo trattato con entecavir, incluso i cirrotici con e senza scompenso, non sono state osservate né modifiche della creatininemia né della clearance della creatinina.

I valori di HBsAg quantitativo, nei 18 pazienti per i quali è stato possibile il dosaggio, hanno mostrato una significativa riduzione indipendentemente dal trattamento effet-

**Tabella II.** I parametri biochimici e virologici valutati dopo 4, 12 e 24 settimane di trattamento dei pazienti trattati con entecavir e tenofovir

ALT = alanina transaminasi;  
AST = aspartato transaminasi;  
ETV = entecavir;  
TDF = tenofovir

	TDF			ETV		
	Basale	12 <sup>a</sup> settimana	24 <sup>a</sup> settimana	Basale	12 <sup>a</sup> settimana	24 <sup>a</sup> settimana
Clearance della creatinina (ml/min)	102 ± 41	118 ± 29	126 ± 34*	112 ± 42	110 ± 51	116 ± 39
Calcemia (mg/dl)	8,8 ± 1,6	9,1 ± 1,4	8,5 ± 1,1	9 ± 0,8	8,5 ± 0,5	8,9 ± 2,1
Calciuria (mg/24 h)	179 ± 84	196 ± 73	200 ± 87	223 ± 77	218 ± 89	249 ± 29
Fosforemia (mg/dl)	3,9 ± 1,8	3,8 ± 1,6	4,2 ± 1,1	3,3 ± 2,3	4 ± 1,1	3,1 ± 2,8
Fosfaturia (mg/24 h)	680 ± 349	710 ± 101	1.400 ± 740*	724 ± 187	811 ± 238	792 ± 251

**Tabella III.** Parametri di funzionalità renale valutata dopo 12-24 settimane nei due gruppi di pazienti trattati. Solo i valori contrassegnati con l'asterisco sono risultati statisticamente significativi

\*p-value < 0,05;  
ETV = entecavir;  
TDF = tenofovir

tuato, pur permanendo nelle 24 settimane di monitoraggio stabilmente sopra le 1.000 UI/ml (rimanendo tale nel tempo).

Il monitoraggio della calciuria e della fosfaturia ha mostrato un aumento della sola fosfaturia in 8 pazienti trattati con tenofovir seppur di grado lieve (Tabella III).

Non sono state registrate alterazioni della calcemia e della fosforemia nei pazienti del gruppo entecavir con e senza fibrosi avanzata e con e senza scompenso.

In entrambi i gruppi non si sono verificati ulteriori effetti collaterali, ad eccezione di un caso di cefalea persistente in un paziente del gruppo trattato con entecavir, che ha determinato la necessità di sospensione del farmaco e l'introduzione di tenofovir dopo 28 settimane di trattamento e di tre pazienti, sempre in trattamento con entecavir, che hanno riportato lieve nausea, scomparsa dopo la 12<sup>a</sup> settimana di terapia.

La valutazione della densità minerale ossea effettuata nel solo gruppo dei pazienti trattati con tenofovir non ha mostrato significative differenze dei valori di T-score dopo 24 settimane di trattamento.

## DISCUSSIONE

Tenofovir ed entecavir sono i farmaci antivirali di riferimento per il controllo della replicazione virale nei pazienti con epatite cronica HBV-correlata.

Recentemente sono state pubblicate due metanalisi su tenofovir ed entecavir con l'obiettivo di verificare la superiorità di un farmaco rispetto all'altro, ma le conclusioni non sono state concordi [11,13].

Il lavoro di Ke suggerisce che i due farmaci mostrano gli stessi profili di efficacia e sicurezza [13].

Più recentemente Zuo ha esaminato i dati di 11 studi che hanno confrontato i due farmaci dimostrando che il controllo virale è

sovrapponibile a 24 settimane ma è superiore a 48 nei pazienti trattati con tenofovir [11].

In entrambi i casi, inoltre, gli Autori concordano circa la sicurezza di entrambi i farmaci in quanto sia i pazienti trattati con entecavir sia quelli trattati con tenofovir hanno presentato un basso numero di effetti collaterali [11,13].

I dati di letteratura attualmente disponibili sono concordi nel considerare l'ottima tollerabilità dei due farmaci in tutte le tipologie di pazienti ma sono discordanti circa l'efficacia del controllo virale, mostrando talvolta differenze a 24 rispetto alle 48 settimane.

I dati dell'osservazione dei pazienti affetti da epatite cronica HBV-positiva afferenti alla nostra unità conferma sostanzialmente il dato di sicurezza. Entrambi i farmaci non sono stati associati a effetti collaterali significativi e solo un caso di entecavir ha richiesto la sospensione del farmaco e la sua sostituzione.

Nel gruppo dei pazienti trattati con tenofovir è stato registrato un aumento della clearance della creatinina e della fosfaturia delle 24 ore dopo 24 settimane di terapia.

Non è stata osservata una riduzione della densità minerale ossea a fine osservazione, sebbene sia noto che tale effetto, se presente, richiede un intervallo temporale maggiore per instaurarsi.

In tal senso dunque è possibile confermare in *real life* il dato di sicurezza di entrambe le molecole.

Per quanto riguarda, invece, l'aspetto virologico, l'esame dei profili delle viremie ci ha permesso di osservare una maggiore rapidità da parte di tenofovir nel controllare la replicazione virale fino a raggiungere la completa scomparsa del virus in un intervallo temporale tra il primo e il terzo mese di trattamento. Nel gruppo trattato con entecavir sono stati rilevati i seguenti due dati degni di nota:

1. la persistenza in due pazienti, nonostante 24 settimane di trattamento, di HBV DNA seppur a bassa carica;
2. nei pazienti HBV DNA-negativi alla 24<sup>a</sup> settimana, un maggior tempo di latenza tra inizio del trattamento e completo controllo della replicazione virale.

Tale dato suggerisce che il ricorso alla terapia antivirale con tenofovir in pazienti alto-viremici può rappresentare una scelta efficace e sicura quando si voglia ottenere un rapido controllo della viremia.

Questo effetto può essere strategico ad esempio nei pazienti con ipertransaminasemia e ad alta carica virale nei quali

la breve latenza tra inizio della terapia e ottenimento della soppressione virale può ridurre il rischio di selezione di resistenze, come accade nei pazienti affetti da cirrosi epatica nei quali un rapido controllo della viremia si associa a un minor rischio di scompenso [14].

Sulla base dei dati osservati, la disponibilità di due molecole efficaci e di fatto prive di effetti collaterali significativi, ma dotate di profili lievemente differenti riguardo l'impatto sulla cinetica virale, permette una maggiore libertà di scelta del farmaco migliore in relazione alle specifiche e personali caratteristiche del paziente da trattare.

#### Punti chiave

- Tenofovir ed entecavir sono i farmaci antivirali di riferimento per il controllo della replicazione virale nei pazienti con epatite cronica HBV-correlata
- In questa analisi retrospettiva è stato possibile confermare in real life che si tratta di farmaci ben tollerati
- Tenofovir si è dimostrato rapido ed efficace nel determinare la soppressione virologica

## BIBLIOGRAFIA

1. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582-92; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60207-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60207-5)
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>
3. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1253-7; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09148-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09148-X)
4. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.1.65>
5. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-56; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.035>
6. Triolo M, Della CC, Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 139-45; <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12394>
7. Calvaruso V, Craxi A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 85-90; <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12395>
8. Fung J, Lai CL, Seto WK, et al. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2715-25; <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr388>
9. Lee CI, Kwon SY, Kim JH, et al. Efficacy and safety of tenofovir-based rescue therapy for chronic hepatitis B patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Gut Liver* 2014; 8: 64-9; <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.64>
10. Miquel M, Nunez O, Trapero-Marugan M, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013; 12: 205-12
11. Zuo SR, Zuo XC, Wang CJ, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Clin Pharmacol* 2014 Oct 7 [Epub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.409>

12. Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio. [www.sipmel.it](http://www.sipmel.it) (ultimo accesso giugno 2015)
13. Ke W, Liu L, Zhang C, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e98865; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098865>
14. Srivastava M, Rungta S, Dixit VK, et al. Predictors of survival in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis on tenofovir therapy: an Indian perspective. *Antiviral Res* 2013; 100: 300-5; <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.020>