

Confronto fra entecavir e tenofovir nei pazienti con epatite cronica B nella pratica clinica: esperienza di un singolo centro

Clinical management

Salvatore Sollima¹, Alessandro Torre¹

Abstract

Chronic Hepatitis B (CHB) affects 350–400 million of patients worldwide. Entecavir (ETV) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two nucleoside/nucleotide analogs recommended as first-line treatments in CHB.

This retrospective study aimed at comparing effectiveness and renal safety of ETV and TDF through the analysis of data obtained from our CHB outpatients from June 2007 to September 2014. 41 out of 126 CHB outpatients were treated with ETV and 18 with TDF.

TDF showed greater, though not statistically significant, effectiveness, in the three groups considered, i.e. naïve, pretreated with nucleoside/nucleotide analogs other than ETV or TDF, and pretreated with ETV or TDF patients. In particular, in naïve patients, those treated with TDF attained not detectable levels of viremia more rapidly (7 months versus 9 months) than ETV-treated patients, even starting from higher HBV DNA levels. In addition, virologic failure was observed in 0 versus 11% in TDF and ETV group, respectively. Also in patients pretreated with nucleoside/nucleotide analogs other than ETV or TDF, virologic failure was observed just in ETV patients. In patients who switched from ETV or TDF the mean time to attain undetectable HBV DNA levels was shorter in TDF group (3 months versus 6 months). Considering renal toxicity, there was no difference in creatinine and GFR levels between the two groups. Proteinuria and phosphaturia were greater in TDF patients, reaching statistical significance just in those pretreated with nucleoside/nucleotide analogs other than ETV or TDF. Therefore, ETV and TDF are similarly effective and safe, though TDF seems slightly more convenient in clinical practice.

Keywords: Entecavir; Tenofovir; Chronic Hepatitis B; Comparison; Retrospective analysis
A comparison between entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B in the clinical practice: a single-center experience
 CMI 2015; 9(2): 45–55
<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v9i2.1191>

¹ U.O. Malattie Infettive III, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Università degli Studi di Milano

INTRODUZIONE

L'epatite cronica B (CHB) costituisce un problema di sanità pubblica globale [1]. Si stima che 350–400 milioni di persone nel mondo siano cronicamente infette dal virus dell'epatite B (HBV) e che circa un milione di pazienti muoia ogni anno di cirrosi, insufficienza epatica terminale (ESLD) ed epatocarcinoma (HCC), quale risultato dell'infezione cronica da HBV. Inoltre, il 5–10% dei trapianti di

fegato sono dovuti a una malattia (ESLD o HCC) HBV-correlata [2–4]. In assenza di terapia, la CHB progredisce in cirrosi nell'8–20% dei casi nell'arco di 5 anni. I pazienti evoluti in cirrosi sono a rischio, inoltre, di scompenso epatico e di HCC, con una incidenza cumulativa a 5 anni rispettivamente del 20% e 10–15%. Infine, lo scompenso epatico si associa a una prognosi infausta, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 14–35% [5–7]. È dimostrato che il rischio di progressione

Corresponding author
 Salvatore Sollima
 Ospedale Sacco – Milano
 III Divisione di
 Malattie Infettive
 Tel: 0239042677
 sollima.salvatore@hsacco.it

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

della malattia epatica correla con i livelli di HBV DNA in circolo [8,9].

Scopo del trattamento della CHB è migliorare la qualità della vita e aumentare la sopravvivenza dei pazienti, prevenendo le gravi complicanze della malattia. Questo può essere raggiunto con la eliminazione dell'HBsAg (con o senza sieroconversione ad anti-HBs) che, in quanto espressione di una risposta immunitaria efficace, rappresenta il risultato ideale, quello più vicino alla cura del paziente, ma anche quello più difficile da conseguire con le terapie attualmente disponibili. Un obiettivo più realistico è la soppressione persistente della replicazione virale (spesso associata alla sieroconversione ad anti-HBe nelle forme HBeAg-positivo) che, comportando la riduzione dell'attività necrotico-infiammatoria e, in molti casi, la regressione della fibrosi epatica [10], si correla con una prognosi favorevole in termini di riduzione del rischio di complicanze e aumento della sopravvivenza [1,11-13]. In questo scenario, gli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC) rappresentano gli agenti antivirali di riferimento, per la loro azione di inibizione della DNA-polimerasi di HBV e, quindi, di soppressione della replicazione virale [14]. Fra i NUC, entecavir (ETV) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) si distinguono per la potenza e l'elevata barriera genetica contro lo sviluppo di resistenze [15-23], per cui sono raccomandati come farmaci di prima linea nel trattamento della CHB [1,11-13]. Sebbene l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ognuno sia stata valutata da studi clinici su larga scala [15-28], i dati comparativi fra i due farmaci sono molto limitati.

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare in modo retrospettivo l'efficacia e la sicurezza renale di ETV e TDF nella pratica clinica.

PAZIENTI E METODI

Disegno dello studio

In questo studio sono stati valutati retrospettivamente i dati dei pazienti con infezione cronica da HBV seguiti presso il nostro ambulatorio di epatologia e trattati con ETV e TDF fra giugno 2007 e dicembre 2014. Sono stati arruolati consecutivamente i pazienti HBsAg-positivi da almeno 6 mesi e in follow-up attivo, che al 31 dicembre 2014 avevano cioè effettuato almeno una visita (comprensiva di ecografia dell'addome su-

periore e di esami ematochimici, sierologici e virologici recenti) nell'ultimo anno. L'unico criterio di esclusione è stato la coinfezione con HIV. Abbiamo considerato tre gruppi di pazienti: naïve alla terapia con NUC, pretrattati con NUC diversi da ETV e TDF (ovvero con lamivudina, adefovir o telbivudina), pretrattati con ETV o TDF che effettuavano uno *switch* a, rispettivamente, TDF o ETV. Di questi pazienti sono stati raccolti al basale i dati relativi alle caratteristiche demografiche (sesso, età, provenienza geografica), alla presenza di eventuali comorbidità (infettive o non infettive), all'infezione da HBV (livello di HBV DNA, HBeAg-positività), alla malattia epatica (presenza di cirrosi, livello di fibrosi, livello di ALT) e alla funzionalità renale (creatinina e velocità di filtrazione glomerulare [GFR]). Degli stessi pazienti sono stati in seguito raccolti i dati successivi all'inizio del trattamento con ETV o TDF disponibili al 31 dicembre 2014 o al momento dell'interruzione della terapia, specificatamente quelli relativi alla durata ed eventuale sospensione della terapia, alla risposta virologica (percentuale di soggetti con viremia soppressa, tempo di negativizzazione dell'HBV DNA, livello di HBV DNA), ai marcatori sierologici (HBeAg, anti-HBs), alla malattia epatica (livello di fibrosi, livello di ALT) e alla funzionalità renale (creatinina, GFR, delta GFR, presenza di proteinuria e/o fosfaturia).

Definizioni

La risposta virologica è stata definita come un livello di HBV DNA nel siero non rilevabile mediante reazione a catena della polimerasi (PCR).

Il fallimento virologico è stato definito come un livello di HBV DNA nel siero ancora rilevabile mediante PCR dopo almeno 12 mesi di trattamento in un paziente con un'alta aderenza (secondo quanto riferito) alla terapia.

Il danno renale è stato definito come un incremento della creatininemia > 0,3 mg/dl e/o una riduzione del GFR (< 90 ml/min nei pazienti con funzionalità renale normale) e/o la comparsa o il peggioramento di anomalie urinarie (proteinuria, fosfaturia) rispetto al basale.

Esami sierologici, virologici e strumentali

L'HBsAg, l'HBeAg e l'anti-HBe sono stati determinati mediante test ELISA

	ETV (n = 28)	TDF (n = 12)
Maschi (n)	21 (75%)	7 (58%)
Età (anni), mediana (min-max)	52 (23-75)	50 (28-65)
Provenienza geografica (n)	Italiani	17 (61%)
	Orientali	6 (21%)
	Est europei	4 (14%)
	Africani	1 (4%)
		0 (0%)
Comorbidità (n)	Coinfezione HDV	1 (4%)
	Coinfezione HCV	0 (0%)
	DM	3 (11%)
	Iperensione arteriosa	11 (39%)
	Connettivite	4 (14%)
	Neoplasia	5 (18%)
		1 (8%)
Cirrosi (n)	6 (21%)	5 (42%)
HBV DNA (UI/ml), mediana (min-max)	149.826 (25-10 ¹⁰)	3.043.803 (49-10 ⁹)
HBeAg-positivi (n)	8 (29%)	2 (17%)
Fibrosi (n)	F0-F1	5 (18%)
	F2	3 (11%)
	F3-F4	6 (21%)
	NA	14 (49%)
		2 (17%)
ALT (U/L), mediana (min-max)	66 (12-588)	59 (21-684)
Creatinina (mg/dl), mediana (min-max)	0,9 (0,5-2)	0,8 (0,5-1)
GFR (ml/min), mediana (min-max)	90 (33-139)	100 (73-128)

Tabella I.
Caratteristiche al basale dei pazienti naïve

ALT = alanina transaminasi;
DM = diabete mellito;
ETV = entecavir;
GFR = velocità di filtrazione glomerulare;
TDF = tenofovir

(Architect System; Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA); i livelli di HBV DNA nel siero sono stati misurati con metodiche che sono cambiate nel tempo: il Versant HBV DNA 3.0 Assay (bDNA, Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY, USA; limite di sensibilità prima 2.000 copie/ml, poi 46 UI/ml) prima, l'Abbott Real Time HBV Assay (*real time* PCR, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA; limite di sensibilità 10 UI/ml) poi; il livello di fibrosi (e la presenza di cirrosi) è stato misurato mediante biopsia epatica (diagnosi di cirrosi per Metavir score > 3 o Ishak score > 4 all'esame istologico) o Fibroscan® (diagnosi di cirrosi per stiffness ≥ 14,6 kPa); il GFR è stato calcolato utilizzando la formula MDRD.

Analisi statistiche

L'analisi dei dati è stata effettuata mediante l'XLSTAT statistical software per Excel. Per confrontare le variabili categoriali e continue fra i gruppi sono stati utilizzati, rispettivamente, il test Chi-quadro e il test di Mann-Whitney. Un valore $p \leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Su un totale di 126 pazienti con CHB in follow-up attivo presso il nostro ambulatorio di epatologia, 59 (47%) hanno iniziato un trattamento con ETV o TDF. Di questi, 40 (68%) erano naïve e 19 (32%) erano stati in precedenza trattati con lamivudina, adefovir o telbivudina. I pazienti che hanno ricevuto ETV sono risultati 41 (69%), di cui 28 naïve (68%) e 13 pretrattati (32%); quelli che hanno ricevuto TDF sono risultati 18 (31%), di cui 12 naïve (67%) e 6 pretrattati (33%). Inoltre, 20/59 (34%) pazienti sono stati posti in terapia con ETV o TDF come *switch* da TDF o ETV che avevano iniziato da naïve o dopo un trattamento con lamivudina, adefovir o telbivudina.

Pazienti naïve

Le principali caratteristiche al basale dei pazienti naïve sono mostrate nella Tabella I.

I due gruppi di trattamento sono risultati omogenei per quanto riguarda il sesso (prevalenza di quello maschile), l'età, la nazionalità, le comorbidità (ad eccezione dell'ipertensione arteriosa, più frequente nel gruppo

Tabella II. Risultati del trattamento con ETV e TDF nei pazienti naïve

*p = 0,04;
 †p = 0,008;
 ALT = alanina transaminasi;
 ETV = entecavir;
 GFR = velocità di filtrazione glomerulare;
 TDF = tenofovir

	ETV (n = 28)	TDF (n = 12)
Durata terapia (mesi), media (min-max)	24 (2-75)	11 (2-28)*
Sospensione terapia (n)	Fallimento virologico	3 (11%)
	Danno renale	0 (0%)
	Riduzione costi	4 (14%)
	Sieroconversione anti-HBs	0 (0%)
	Compliance	2 (7%)
	Decesso	2 (7%)
	Altro	1 (4%)
	Totale	12 (43%)
HBV DNA-negativi (n)	14 (50%)	7 (58%)
Tempo di negativizzazione HBV DNA (mesi), media (min-max)	9 (4-19)	7 (2-19)
HBV DNA (UI/ml), mediana (min-max)	< 10 (< 10-10 ⁵)	< 10 (< 10-10 ⁸)
HBeAg-positivi (n)	5 (18%)	2 (17%)
Anti-HBs-positivi (n)	1 (4%)	1 (8%)
Fibrosi (n)	F0-F1	9 (32%)
	F2	3 (11%)
	F3-F4	1 (4%)
	NA	15 (53%)
ALT (U/l), mediana (min-max)	34 (11-247)	33 (15-145)
Creatinina (mg/dl), mediana (min-max)	0,9 (0,5-1,6)	1 (0,5-1,5)
GFR (ml/min), mediana (min-max)	86 (42-151)	83 (35-128)
ΔGFR (ml/min), mediana (1°Q-3°Q)	0 ([-71]-11)	-20 ([-25]-0)
Proteinuria/fosfaturia (n)	1 (4%)	2 (17%)

ETV) dei pazienti, nonché i livelli di ALT e di creatinina e il GFR, mentre hanno mostrato delle differenze, seppure statisticamente non significative, per quanto riguarda la prevalenza di cirrosi (maggiore nel gruppo TDF, con 42% contro 21%), la carica virale (più elevata nel gruppo TDF, con una viremia mediana di 3.043.803 UI/ml contro 149.826 UI/ml) e la percentuale di soggetti HBeAg-positivi (più alta nel gruppo ETV, con 29% contro 17%). I dati relativi alla fibrosi epatica erano disponibili, invece, in un numero limitato di pazienti in entrambi i gruppi, per cui non è stato possibile effettuare un confronto.

Analizzando l'effetto del trattamento (Tabella II), è emerso che la durata media della terapia è stata significativamente maggiore nel gruppo ETV rispetto al gruppo TDF (24 mesi contro 11 mesi; p = 0,04). I tassi di sospensione della terapia sono stati nel complesso simili nei due gruppi, ma nello specifico hanno mostrato delle marcate differenze per quanto riguarda la causa: fallimento virologico in 3 pazienti (11%) in ETV contro nessuno di quelli in TDF, danno renale in 4 pazienti (34%) in TDF contro

nessuno di quelli in ETV (p = 0,008), riduzione della spesa farmaceutica in 4 pazienti (14%) in ETV contro nessuno di quelli in TDF; inoltre, nel gruppo ETV sono stati registrati 2 decessi (7%), entrambi non correlati alla malattia epatica. I due gruppi sono risultati simili anche in quanto a livelli di HBV DNA e a percentuale di soggetti con viremia negativa, mentre il tempo medio di negativizzazione della carica virale è apparso inferiore (7 mesi contro 9 mesi), sebbene in maniera non significativa, nel gruppo TDF. Tre su 8 pazienti HBeAg-positivi (38%) in ETV contro nessuno di quelli in TDF hanno negativizzato l'HBeAg, mentre 1 paziente in ciascun gruppo ha mostrato una sieroconversione ad anti-HBs. I livelli di ALT si sono ridotti in maniera simile nei due gruppi. Rispetto ai pazienti trattati con ETV, i pazienti trattati con TDF hanno mostrato, in maniera statisticamente non significativa, un aumento della creatinemia e una riduzione del GFR, anche se la mediana di entrambi i parametri è rimasta nell'intervallo di normalità, nonché una maggiore incidenza di proteinuria e/o fosfaturia (17% contro 4%). Non è stato possibile, invece, valutare

		ETV (n = 13)	TDF (n = 6)
Maschi (n)		8 (62%)	4 (67%)
Età (anni), mediana (min-max)		50 (28-78)	48 (39-51)
Provenienza geografica (n)	Italiani	11 (85%)	3 (50%)
	Orientali	1 (8%)	1 (17%)
	Est europei	0 (0%)	1 (17%)
	Africani	1 (8%)	1 (17%)
Comorbidità (n)	Coinfezione HDV	0 (0%)	1 (17%)
	Coinfezione HCV	2 (15%)	0 (0%)
	DM	2 (15%)	0 (0%)
	Ipertensione arteriosa	4 (31%)	1 (17%)
	Connettivite	0 (0%)	0 (0%)
	Neoplasia	0 (0%)	0 (0%)
Cirrosi (n)		1 (8%)	1 (17%)
HBV DNA (UI/ml), mediana (min-max)		< 2000 (< 10 ³)	< 46 (< 10 ³)
HBeAg-positivi (n)		3 (23%)	1 (17%)
Fibrosi (n)	F0-F1	0 (0%)	0 (0%)
	F2	1 (8%)	1 (17%)
	F3-F4	0 (0%)	0 (0%)
	NA	12 (92%)	5 (83%)
ALT (U/l), mediana (min-max)		52 (12-193)	55 (21-155)
Creatinina (mg/dl), mediana (min-max)		0,7 (0,4-1,6)	0,8 (0,7-1,1)
GFR (ml/min), mediana (min-max)		99 (44-169)	93 (71-103)

Tabella III.

Caratteristiche al basale dei pazienti pretrattati

ALT = alanina transaminasi;
DM = diabete mellito;
ETV = entecavir;
GFR = velocità di filtrazione glomerulare;
TDF = tenofovir

		ETV (n = 13)	TDF (n = 6)
Durata terapia (mesi), media (min-max)		25 (3-75)	34 (1-59)
Sospensione terapia (n)	Fallimento virologico	2 (15%)	0 (0%)
	Danno renale	0 (0%)	0 (0%)
	Intolleranza	2 (15%)	0 (0%)
	Riduzione costi	4 (31%)	0 (0%)
	Sieroconversione anti-HBs	1 (8%)	0 (0%)
	Compliance	0 (0%)	1 (17%)
	Altro	2 (15%)	0 (0%)
	Totale	11 (85%)	1 (17%)*
HBV DNA-negativi (n)		7 (54%)	4 (67%)
Tempo di negativizzazione HBV DNA (mesi), media (min-max)		9 (3-18)	3
HBV DNA (UI/ml), mediana (min-max)		< 46 (< 10 ³)	< 10 (< 10 ²)
HBeAg-positivi (n)		2 (15%)	1 (17%)
Anti-HBs-positivi (n)		1 (8%)	0 (0%)
Fibrosi (n)	F0-F1	3 (23%)	0 (0%)
	F2	0 (0%)	0 (0%)
	F3-F4	2 (15%)	0 (0%)
	NA	8 (61%)	6 (100%)
ALT (U/l), mediana (min-max)		37 (16-116)	25 (21-95)
Creatinina (mg/dl), mediana (min-max)		0,8 (0,5-1,4)	0,8 (0,7-1,1)
GFR (ml/min), mediana (min-max)		100 (36-136)	102 (71-117)
ΔGFR (ml/min), mediana (1°Q-3°Q)		-6 ([-19]-15)	7 ([-0,8]-17)
Proteinuria/fosfaturia (n)		0 (0%)	2 (33%) [§]

Tabella IV. Risultati del trattamento con ETV e TDF nei pazienti pretrattati

*p = 0,004;
§p = 0,03;
ALT = alanina transaminasi;
ETV = entecavir;
GFR = velocità di filtrazione glomerulare;
TDF = tenofovir

Tabella V.

Caratteristiche al basale dei pazienti con switch da TDF a ETV e viceversa

*p = 0,002;
ALT = alanina transaminasi;
DM = diabete mellito;
ETV = entecavir;
GFR = velocità di filtrazione glomerulare;
TDF = tenofovir

	ETV (n = 4)	TDF (n = 16)
Maschi (n)	2 (50%)	11 (69%)
Età (anni), mediana (min-max)	50 (39-67)	49 (25-63)
Provenienza geografica (n)	Italiani	3 (75%)
	Orientali	1 (25%)
	Est europei	0 (0%)
	Africani	0 (0%)
		0 (0%)
Comorbilità (n)	Coinfezione HDV	1 (25%)
	Coinfezione HCV	0 (0%)
	DM	1 (25%)
	Ipertensione arteriosa	0 (0%)
	Connettivite	0 (0%)
	Neoplasia	0 (0%)
		0 (0%)
Cirrosi (n)	3 (75%)	1 (6%)*
HBV DNA (UI/ml), mediana (min-max)	< 10 (< 10-10 ³)	< 46 (< 10-10 ⁵)
HBeAg-positivi (n)	0 (0%)	5 (31%)
Fibrosi (n)	F0-F1	0 (0%)
	F2	0 (0%)
	F3-F4	0 (0%)
	NA	4 (100%)
		8 (50%)
ALT (U/l), mediana (min-max)	37 (25-116)	37 (15-247)
Creatinina (mg/dl), mediana (min-max)	1 (0,5-1,5)	0,8 (0,5-1,1)
GFR (ml/min), mediana (min-max)	86 (35-128)	98 (68-150)

in maniera attendibile il livello di fibrosi e l'eventuale regressione rispetto al basale, a causa della mancanza di una misurazione nella maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

Pazienti pretrattati

Considerando i pazienti pretrattati (11 con lamivudina, 1 con adefovir, 2 con telbivudina e 5 con lamivudina più adefovir), i due gruppi di trattamento presentavano caratteristiche basali simili a quelle dei soggetti naïve, da cui si differenziavano per la minor prevalenza di cirrosi (sempre più alta, comunque, nel gruppo TDF) e per i livelli di HBV DNA, le cui mediane erano inferiori al limite di sensibilità (a significare che il cambio della terapia non era dovuto, nella maggior parte dei casi, a un fallimento virologico), come riportato nella Tabella III.

Dopo l'inizio del trattamento con ETV o TDF (Tabella IV), i tassi di sospensione della terapia sono stati significativamente più alti nel gruppo ETV che nel gruppo TDF (85% contro 17%; p = 0,004); analizzando le cause, le principali sono state il fallimen-

to virologico o l'intolleranza in 4 pazienti (31%) in ETV contro nessuno di quelli in TDF e la riduzione della spesa farmaceutica in 4 pazienti (31%) in ETV contro nessuno di quelli in TDF. Non ci sono state interruzioni del trattamento per danno renale. La percentuale di soggetti con carica virale soppressa, il tempo medio di negativizzazione dell'HBV DNA e i livelli di viremia sono risultati simili nei due gruppi. La negativizzazione dell'HBeAg è stata osservata in 1 paziente e la sieroconversione ad anti-HBs in un altro, entrambi in terapia con ETV, contro nessuno dei pazienti in terapia con TDF. Non ci sono state variazioni nella funzionalità renale in nessuno dei due gruppi, mentre l'incidenza di proteinuria e/o fosfaturia è stata significativamente maggiore nel gruppo TDF (33% contro 0%; p = 0,03).

Pazienti che avevano effettuato uno switch

Il gruppo dei pazienti che avevano effettuato uno *switch* da TDF o da ETV era costituito da 4 pazienti che erano passati a ETV per danno renale in corso di terapia con TDF e da 16 pazienti che erano passa-

	ETV (n = 4)	TDF (n = 16)
Durata terapia (mesi), media (min-max)	26 (20-32)	21 (1-52)
Sospensione terapia (n)		
Fallimento virologico	0 (0%)	1 (6%)
Danno renale	0 (0%)	2 (13%)
Intolleranza	0 (0%)	3 (18%)
Riduzione costi	0 (0%)	0 (0%)
Sieroconversione anti-HBs	1 (25%)	0 (0%)*
Compliance	0 (0%)	0 (0%)
Altro	0 (0%)	0 (0%)
Totale	1 (25%)	6 (37%)
HBV DNA-negativi (n)	4 (100%)	13 (81%)
Tempo di negativizzazione HBV DNA (mesi), media (min-max)	6 (6-6)	3 (1-5)
HBV DNA (UI/ml), mediana (min-max)	< 10	< 10 (< 10-10 ²)
HBeAg-positivi (n)	0 (0%)	5 (31%)
Anti-HBs-positivi (n)	1 (25%)	0 (0%) [§]
Fibrosi (n)		
F0-F1	0 (0%)	6 (38%)
F2	0 (0%)	1 (6%)
F3-F4	0 (0%)	1 (6%)
NA	4 (100%)	8 (50%)
ALT (U/l), mediana (min-max)	26 (17-41)	37 (13-98)
Creatinina (mg/dl), mediana (min-max)	1 (0,5-2)	0,9 (0,5-1,3)
GFR (ml/min), mediana (min-max)	89 (25-126)	89 (55-147)
ΔGFR (ml/min), mediana (1°Q-3°Q)	-1 ([-4]-1)	-3 ([-14]-0)
Proteinuria/fosfaturia (n)	0 (0%)	4 (25%)

Tabella VI. Risultati del trattamento dopo switch da TDF a ETV e viceversa

*p = 0,04;
[§]p = 0,04;
 ALT = alanina transaminasi;
 ETV = entecavir;
 GFR = velocità di filtrazione glomerulare;
 TDF = tenofovir

ti a TDF per fallimento virologico (31%), riduzione della spesa farmaceutica (56%) o intolleranza (13%) in corso di terapia con ETV. Nella Tabella V sono riportate le caratteristiche basali di questi pazienti.

Le differenze principali fra i due gruppi di trattamento erano rappresentate dal maggior numero di cirrotici nel gruppo ETV rispetto al gruppo TDF (75% contro 6%; p = 0,002) e dalla maggior prevalenza di soggetti HBeAg-positivi nel gruppo TDF rispetto al gruppo ETV (31% contro 0%). Inoltre, i pazienti che iniziavano ETV mostravano valori di creatinina più alti e di GFR più bassi di quelli dei pazienti che iniziavano TDF, senza però raggiungere la significatività statistica. I dati sulla fibrosi non erano confrontabili fra i due gruppi, che invece risultavano simili per quanto riguarda gli altri parametri. Come si evince dalla Tabella VI, una volta iniziato il trattamento con ETV o TDF, un maggior numero di pazienti in TDF (37% contro 25%) ha interrotto la terapia, principalmente per danno renale (2 su 16 pazienti, 13%) e problemi di intolleranza (3 pazienti, 18%), come cefalea, nausea, dolori ossei e rash.

La percentuale di soggetti con viremia negativa è stata maggiore nel gruppo ETV (100% contro 81%), anche se il tempo medio di negativizzazione dell'HBV DNA è stato inferiore nel gruppo TDF (3 mesi contro 6 mesi). La sieroconversione ad anti-HBs è stata osservata in 1 paziente che riceveva ETV contro nessuno di quelli che ricevevano TDF (25% contro 0%; p = 0,04). Non si sono registrate differenze significative fra i due gruppi in merito ai livelli di creatinina e di GFR. Invece, l'incidenza di proteinuria e/o fosfaturia è stata osservata esclusivamente nel gruppo TDF (25% contro 0%).

DISCUSSIONE

L'obiettivo principale della terapia della CHB è prevenire la progressione della malattia verso la cirrosi, lo scompenso epatico, l'ESLD e l'HCC, aumentando così la sopravvivenza dei pazienti. Per raggiungere ciò, è necessario sopprimere in maniera efficace e persistente la replicazione virale. Attualmente, le principali linee guida raccomandano ETV e TDF come prima linea di

trattamento dell'infezione cronica da HBV [1,11-13]. I dati estrapolati dagli studi clinici registrativi [15-17] e dagli studi di *real life* [24-28] sui singoli farmaci mostrano tassi di risposta virologica, resistenza e tollerabilità simili fra ETV e TDF. Anche il rischio di nefrotossicità associata a TDF, emerso durante la sorveglianza post-marketing dei pazienti HIV-positivi trattati con TDF [29], appare molto basso nei pazienti con CHB [23,30], sebbene recentemente siano stati riportati 3 casi di sindrome di Fanconi in pazienti con CHB trattati con TDF [31,32]; lo stesso vale per la riduzione della densità minerale ossea [30]. Tuttavia, pochi studi hanno messo direttamente a confronto ETV con TDF. Si tratta, per lo più, di studi retrospettivi che riportano i dati derivanti dalla pratica clinica nei pazienti con CHB: alcuni mostrano tassi di efficacia (in termini di risposta virologica, biochimica e sierologica) simili fra ETV e TDF [33-36], anche nel lungo termine e anche nei pazienti cirrotici [37,38], altri mostrano invece una superiorità di TDF nel raggiungimento della risposta virologica [39,40]. In particolare, Gao e colleghi [40] hanno osservato che i pazienti HBeAg-positivi con alta viremia (definita come un livello di HBV DNA maggiore di $6 \log_{10}$ UI/ml) e naïve ai NUC trattati con TDF raggiungevano una carica virale non rilevabile in maniera significativamente più rapida rispetto ai pazienti trattati con ETV (probabilità di soppressione completa del 18% contro 11% a 6 mesi, del 51% contro 28% a 12 mesi e del 72% contro 39% a 18 mesi, rispettivamente). Questo risultato è in linea con una serie di metanalisi [41-43] che hanno concluso che, fra tutti i NUC, TDF è il più efficace nell'indurre un livello di HBV DNA non rilevabile dopo 12 mesi di trattamento nei pazienti HBeAg-positivi. Diversamente, la metanalisi di Ke e collaboratori ha mostrato tassi di soppressione dell'HBV DNA, di normalizzazione dell'ALT e di sieroconversione ad anti-HBe a 24 e 48 settimane di terapia simili per ETV e TDF

[44]. Comunque, in tutti gli studi non emerge alcuna differenza significativa fra ETV e TDF per quanto riguarda la tollerabilità e la sicurezza renale.

Nella nostra analisi, TDF si è dimostrato più efficace di ETV riguardo alla risposta virologica in tutti e tre i gruppi di pazienti (naïve, pretrattati con NUC diversi da ETV e TDF, pretrattati con ETV o TDF), sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa. Infatti, i pazienti naïve trattati con TDF hanno raggiunto una viremia non rilevabile più rapidamente dei pazienti trattati con ETV (7 mesi contro 9 mesi), pur partendo da livelli di HBV DNA più alti, e non hanno fatto registrare casi di fallimento virologico (contro 11% nel gruppo ETV). Anche fra i pazienti in precedenza trattati con NUC diversi da ETV e TDF il fallimento virologico è stato osservato solo nel gruppo ETV, mentre fra pazienti che avevano effettuato uno *switch* da TDF o da ETV il tempo medio di negativizzazione dell'HBV DNA è stato inferiore nel gruppo TDF (3 mesi contro 6 mesi). Considerando la funzionalità renale, non si sono osservate differenze significative fra ETV e TDF in tutti e tre i gruppi di pazienti per quanto riguarda i livelli di creatinina e di GFR, mentre l'incidenza di proteinuria e/o fosfatemia, maggiore nei pazienti in terapia con TDF, ha raggiunto la significatività statistica nel gruppo dei pretrattati con NUC diversi da ETV e TDF. Tuttavia, nella nostra casistica la precedente esposizione ad adefovir non ha avuto alcun impatto sulla funzionalità renale in nessuno dei due gruppi di trattamento.

Questo studio presenta una serie di limiti. Innanzitutto, si tratta di un'analisi retrospettiva di dati derivanti dalla *real life*, il che, se da una parte rappresenta un valore aggiunto, dall'altra risente della mancanza di omogeneità dei dati raccolti e della diversa durata di trattamento nei pazienti considerati; inoltre, il fatto di avere incluso solo i pazienti in follow-up attivo rappresenta un importante bias di selezione che ha ridotto la casistica

Punti chiave

- Entecavir e tenofovir sono analoghi nucleosidici/nucleotidici raccomandati in prima linea per il trattamento dell'epatite cronica B
- Risultano avere efficacia e tollerabilità simili
- Tuttavia è stata notata una risposta virologica più rapida e un numero inferiore di fallimenti virologici da parte di coloro che sono stati trattati con tenofovir, ma tali differenze non hanno raggiunto la significatività statistica nei confronti di coloro che sono stati trattati con entecavir

di pazienti trattati, senza però influire sui risultati derivati dal confronto fra i due gruppi di trattamento; ancora la bassa numerosità del campione ha impedito, in molti casi, di raggiungere un'adeguata potenza statistica; infine, la mancanza di una misurazione della fibrosi epatica al basale e in corso di trattamento nella maggior parte dei pazienti non ci ha consentito di valutare e confrontare la risposta istologica alla terapia con ETV e TDF.

In conclusione, il nostro studio indica che, pur essendo ETV e TDF simili per efficacia e tollerabilità, nella pratica clinica TDF sembra rendere qualcosa di più in termini di risposta virologica, senza mostrare una tossicità renale significativa. Considerando questo, insieme alla minima propensione allo sviluppo di resistenza, TDF può dunque essere considerato a buon titolo l'antivirale di riferimento per il trattamento della CHB.

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
2. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra031087>
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21627>
4. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 40-7; <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-915649>
5. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 17-21; <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-828674>
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.014>
8. 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>
9. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-86; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>
10. Marcellin P, Asselah T. Long-term therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 912-23; <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12213>
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23190>
12. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 259-65; <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.10.014>
13. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-61; <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-012-9386-z>; <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-012-9365-4>
14. 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>
15. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051285>
16. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-20; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051287>
17. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802878>

18. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-30; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23327>
19. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-93; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23785>
20. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23246>
21. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-75; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
22. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014; 59: 434-42; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26686>
23. Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-64; <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3486-7>
24. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011; 54: 443-51; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24406>
25. Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1264-71; <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.45>
26. Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 535-42; <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283511287>
27. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in “real-life” settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat* 2012; 19: 377-86; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01602.x>
28. Ridruejo E, Marciano S, Galdame O, et al. Efficacy and safety of long term entecavir in chronic hepatitis B treatment naïve patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2014; 13: 327-36
29. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, et al. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 773-80; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.01.022>
30. Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 1235-40; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.030>
31. Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *J Clin Virol* 2014; 61: 600-3; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.09.016>
32. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. *Hepatology* 2015 [Epub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27730>
33. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 247-52
34. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 477-80; <http://dx.doi.org/10.5754/hge11426>
35. Batirel A, Guclu E, Arslan F et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *Int J Infect Dis* 2014; 28: 153-9; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.004>
36. Ozaras R, Mete B, Ceylan B, et al. First-line monotherapies of tenofovir and entecavir have comparable efficacies in hepatitis B treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 774-80; <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000099>
37. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23952>

38. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 88-94; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.10.003>
39. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2467-73
40. Gao L, Trinh HN, Li J, et al. Tenofovir is superior to entecavir for achieving complete viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 629-37; <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12708>; <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12629>
41. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1218-29; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.042>
42. Dakin H, Fidler C, Harper C. Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Value Health* 2010; 13: 934-45; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00777.x>
43. Wiens A, Lenzi L, Venson R, et al. Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 144-51; <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1188>
44. 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>