

Effetto della terapia antivirale con tenofovir ed entecavir sull'epatite cronica B: esperienza di un singolo centro

Clinical management

Fabio Tarsetti¹, Giuseppe Tarantino², Piergiorgio Mosca¹, Emidio Scarpellini¹, Giammarco Fava¹

Abstract

BACKGROUND AND AIM: The current treatment of chronic hepatitis B infection (CHBV) has achieved several step-ups thanks to the introduction of the new-generation nucleos(t)ide analogs. Entecavir and tenofovir have shown a high genetic resistance barrier and a low rate of side effects. In literature, there are a few studies comparing entecavir and tenofovir in the treatment of CHBV. Thus, we describe the results of our experience in managing CHBV patients with tenofovir vs. entecavir.

MATERIALS AND METHODS: We have retrospectively evaluated, from 2007 to date, 20 CHBV patients treated with entecavir and tenofovir. All the patients underwent basal and periodical clinical follow-up, blood tests, virological tests, Fibroscan® test or liver biopsy and also upper abdominal ultrasound examination. Study endpoints were: viral replication inhibition, viral antigens seroconversion and transaminases normalization. Drug-associated side effects were also registered.

RESULTS: After 12 weeks of therapy, entecavir and tenofovir lead to HBV-DNA negativization in 44% and 62% of patients, respectively. A case of viral seroconversion for HBeAg and HBsAg was evident in entecavir group, while no cases were registered in tenofovir group. After 12 weeks, 11% of entecavir treated patients and 37% of tenofovir treated patients showed normalization of transaminases.

DISCUSSION: Tenofovir seems to exert a better viral replication inhibition (though not statistically significant) and to show transaminases improvement in comparison with entecavir, which, in turn, results more effective in HBeAg/HBsAg seroconversion. Both drugs have a high safety profile in terms of side effects.

Keywords: HBV; Entecavir; Tenofovir; Seroconversion

Tenofovir and entecavir for chronic hepatitis B infection treatment: a single-center experience

CMI 2015; 9(4): 95-100

<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v9i4.1202>

- ¹ SOD Malattie dell'Apparato digerente, Endoscopia Digestiva e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona
- ² SOD Clinica di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia d'Urgenza, Azienda Ospedaliera Universitaria, "Ospedali Riuniti", Ancona

INTRODUZIONE

L'infezione cronica da virus dell'epatite B colpisce circa 400 milioni di persone nel mondo [1]. La storia naturale di questa infezione, se non trattata, vede lo sviluppo nel tempo di cirrosi epatica e di epatocarcinoma in un fegato anche non cirrotico. Questo è possibile data la capacità del virus dell'epatite B di integrare il suo DNA in quello degli epatociti [2]. In ambito sanitario i costi correlati all'infezione da HBV, pertanto, sono altissimi se quantificati in termini di scree-

ning e, soprattutto, di gestione diagnostico-terapeutica del paziente affetto da epatopatia HBV-correlata. Basti pensare alla gestione dell'epatocarcinoma (HCC) insorto su una epatopatia HBV-correlata o alla gestione del soggetto con cirrosi e/o HCC idoneo a effettuare il trapianto di fegato [3].

La soppressione della replicazione virale si è dimostrata efficace nel migliorare lo spettro patologico della CHBV [3]. Esistono due strategie terapeutiche per i pazienti con epatite HBV-correlata: il trattamento di durata definita con interferone (PEGilato), e quello

Corresponding author

Giammarco Fava
SOD Malattie dell'Apparato digerente, Endoscopia Digestiva e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti"
Via Conca 71
60126, Ancona, Italy
Tel: +39 0715963224
Fax: + 39 071880619
favag@hotmail.it

Disclosure

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

	Entecavir (n = 9)	Tenofovir (n = 8)	Entecavir + tenofovir (n = 3)	p value
Età (anni ± ES)	60,8 ± 17,3	61,6 ± 8,4	56,3 ± 11,5	ns
Sesso maschile (n, %)	5 (55%)	7 (90%)	2 (67%)	ns
Cirrosi (n, %)	1 (11%)	0	0	ns
HCC (n, %)	2 (22%)	2 (25%)	0	ns
VFG (MDRD) (ml/min/1,73 m ² ± ES)	97 ± 18,2	78,25 ± 12,9	88 ± 36	ns
Durata trattamento (settimane)	199 ± 138	144,4 ± 61	130 ± 75	ns
HBV-DNA basale (UI/ml)	41.000	33.000	158.847	° < 0,05
Negativizzazione di HBV-DNA a 12 settimane (n, %)	4 (44%)	5 (62%)	3 (100%)	° < 0,05
Tempo di negativizzazione HBV-DNA (settimane ± ES)	25,3 ± 17,8	14,5 ± 12,8	9,3 ± 4,6	*° < 0,05
Sieroconversione HBsAg (n, %)	1 (11%)	0	0	< 0,05
Sieroconversione HBeAg (n, %)	1 (11%)	0	0	< 0,05
Normalizzazione delle ALT (n, %)	1 (11%)	3 (37%)	3 (100%)	*° < 0,05

Tabella I.
Caratteristiche demografiche e clinico-laboratoristiche dei pazienti trattati con entecavir e tenofovir

ALT = alanina aminotransferasi;
ES = errore standard;
HCC = epatocarcinoma;
MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease*;
VFG = velocità di filtrazione glomerulare

*gruppo tenofovir vs gruppo entecavir;

° gruppo tenofovir + entecavir vs gli altri 2 gruppi

a lungo termine con gli analoghi nucleosidici o nucleotidici. I principali vantaggi della terapia con interferone (PEGilato) sono l'assenza di resistenza e la capacità di indurre un controllo immunomediato dell'infezione HBV. L'interferone utilizza un meccanismo sia immunomodulatorio sia antivirale diretto. L'insorgenza di frequenti effetti collaterali rappresenta l'aspetto negativo di questo tipo di trattamento.

I primi analoghi nucleos(t)idici utilizzati sono stati lamivudina e successivamente adefovir. Tuttavia si è osservato come questi farmaci presentino un alto rischio di indurre resistenze virali in corso di trattamento [3-7]. Successivamente sono stati introdotti entecavir e tenofovir, che rappresentano tutt'oggi farmaci di prima linea nel trattamento dell'epatite cronica HBV-correlata [4-7]. Questi due nuovi analoghi nucleos(t)idici sono caratterizzati da un'elevata resistenza genetica alla mutazione dell'HBV con pochi o nulli effetti collaterali per i pazienti [4-7]. Il meccanismo d'azione degli analoghi nucleos(t)idici consiste nel bloccare direttamente la replicazione virale, ad esempio tramite il blocco della DNA polimerasi [5-8]. Studi hanno dimostrato come in circa il 29% dei pazienti trattati sia con l'analogo nucleosidico entecavir, sia con l'analogo nucleotidico tenofovir, si sia ottenuta la sierconversione dell'antigene HBeAg [9] dopo 24 settimane di trattamento. Percentuali simili tra i due analoghi si sono osservate dopo 48 settimane di terapia [9]. Ad oggi, gli studi presenti in letteratura che hanno valutato o comparato l'efficacia di entecavir e tenofovir, da soli o in combinazione,

nel trattamento della CHBV, mostrano una sostanziale sovrapposizione dell'efficacia dei due farmaci, sebbene tenofovir sembri avere una maggiore barriera genetica allo sviluppo di resistenza [9-12].

Alla luce delle evidenze della letteratura, riportiamo la nostra esperienza nel trattamento con entecavir e tenofovir in pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite B. In particolare, lo scopo dello studio era quello di valutare l'impatto di tenofovir ed entecavir sulla replicazione virale, la sierconversione e la normalizzazione delle transaminasi.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Abbiamo valutato retrospettivamente, in un periodo compreso tra gennaio 2007 e giugno 2015, 20 pazienti in trattamento per CHBV scelti in maniera random. Di questi, 9 sono stati trattati con entecavir (0,5 mg/giorno), 8 con tenofovir (300 mg/giorno) e 3 con entecavir + tenofovir per via orale.

Valutazione dei pazienti prima e durante il trattamento antivirale

All'inizio del trattamento e successivamente a cadenza periodica tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame clinico, esami ematochimici (transaminasi, indici di colestasi, emocromo con formula, creatinina, azotemia, clearance della creatinina, dosaggio del calcio e della vitamina D, ecc.), esami virologici (marker HBV, HBV-DNA) ed

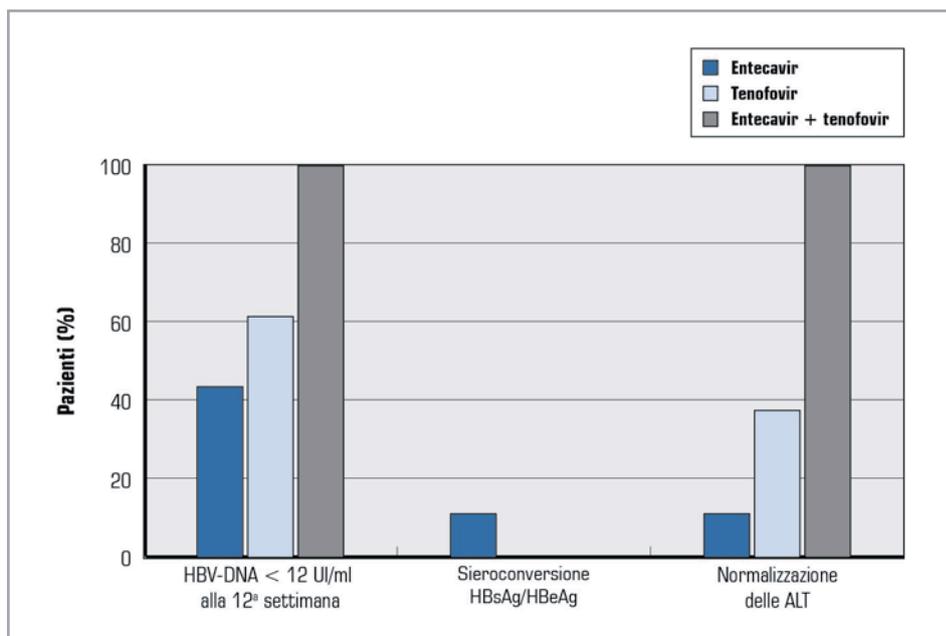


Figura 1. Negativizzazione della replicazione virale, sieroconversione HBsAg/HBeAg e normalizzazione delle transaminasi nei pazienti trattati con entecavir, tenofovir o con la combinazione dei due farmaci

ecografia dell'addome superiore. L'HBV-DNA è stato misurato con la tecnica *real time* PCR (*real time Polymerase Chain Reaction*): il valore al di sotto del quale è stato considerato negativo è pari a 10 IU/ml. Il valore delle transaminasi (ALT) è espresso in U/l ed è considerato normale fino a 40 U/l. La funzionalità renale è stata valutata mediante il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Per il calcolo della VFG abbiamo utilizzato la formula derivata dallo studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

L'entità del danno epatico e lo stadio della fibrosi sono stati valutati prima di iniziare il trattamento antivirale con la biopsia epatica oppure con il Fibroscan®, una metodica diagnostica elastografica ormai standardizzata [13]. Il Fibroscan® valuta la fibrosi del fegato misurandone la durezza, che viene espressa in kPa. Il dispositivo misura la rigidità di una sezione cilindrica di tessuto epatico di 4 cm di lunghezza e di 1 cm di diametro che si trova a una profondità di 2,5 cm al di sotto della superficie cutanea. Il valore medio della consistenza del parenchima epatico nel paziente esente da epatopatia è di circa 5,3 kPa. La IQR (che esprime la variabilità delle misurazioni effettuate) deve essere inferiore al 30% rispetto alla mediana e il *success rate* (numero delle misurazioni utili) di almeno il 60% rispetto al numero totale delle acquisizioni. Il Fibroscan® può dare valori falsamente elevati in pazienti con un'elevata impedenza acustica del torace come gli obesi e in quelli con spazi intercostali stretti. L'es-

me è stato pertanto eseguito nei pazienti in studio dopo un periodo di digiuno di circa 6 ore, senza l'assunzione di farmaci antiipertensivi che potessero modificare il flusso sanguigno nel fegato [13].

Analisi statistiche

I pazienti sono stati studiati in maniera retrospettiva. Le variabili analizzate nello studio sono state espresse come media \pm errore standard.

Il test del chi quadro è stato usato per comparare le percentuali delle variabili considerate (negativizzazione dell'HBV-DNA, sieroconversione tra gruppi, normalizzazione delle transaminasi); la variazione dei parametri analizzati è stata valutata con l'analisi della varianza. I valori $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Letà media dei pazienti è stata di 60 ± 3 anni (range 24-81 anni) e tra essi vi erano 14 maschi. Un paziente in trattamento con entecavir è risultato *drop-out* per mancata compliance alla terapia. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono descritte nella Tabella I.

Entecavir

I pazienti trattati con entecavir (durata media del trattamento di 199 ± 138 settimane) hanno mostrato una negativizzazione

dell'HBV-DNA nel 44% dei casi a 12 settimane dall'inizio della terapia (Figura 1).

In un paziente (11% dei casi) trattato con entecavir si è ottenuta una sieroconversione sia di HBeAg, sia di HBsAg.

Le transaminasi si sono normalizzate nell'11% dei pazienti trattati con entecavir (Figura 1).

Un paziente trattato con entecavir presentava uno stato di cirrosi; due pazienti erano affetti da HCC (22%), entrambi su fegato non cirrotico (Tabella I).

Tenofovir

I pazienti trattati con tenofovir (durata media del trattamento di $144,4 \pm 61$ settimane) hanno mostrato una negativizzazione dell'HBV-DNA nel 62% dei casi dopo 12 settimane dall'inizio della terapia (Figura 1).

In nessuno dei pazienti trattati si è ottenuta una sieroconversione.

Le transaminasi si sono normalizzate nel 37,5% dei pazienti trattati (Figura 1).

In questo gruppo non vi erano pazienti cirrotici (Tabella I). Due pazienti erano affetti da HCC (25%) (Tabella I).

Entecavir + tenofovir

I pazienti trattati con entecavir in aggiunta a tenofovir (durata media del trattamento di 130 ± 75 settimane) hanno mostrato una negativizzazione dell'HBV-DNA nel 100% dei casi dopo 12 settimane dall'inizio della terapia (Figura 1). Anche se in nessuno dei pazienti trattati si è ottenuta una sieroconversione, le transaminasi si sono normalizzate nel 100% dei casi (Figura 1). In questo gruppo non vi erano pazienti cirrotici né pazienti affetti da HCC (Tabella I).

Confronti di efficacia tra trattamenti

L'efficacia di entecavir e tenofovir nel negativizzare l'HBV-DNA è comparabile (chi quadro, 44% vs 62%, entecavir vs tenofovir, $p = ns$) (Figura 1). Entecavir ha mostrato un caso di sieroconversione mentre non ci sono stati casi durante il trattamento con tenofovir (chi quadro, 11% vs 0%, entecavir vs tenofovir, $p < 0,05$).

Tenofovir ha mostrato maggiore efficacia di entecavir nel normalizzare le transaminasi (chi quadro, 11% vs 37%, entecavir vs tenofovir, $p < 0,05$) (Figura 1).

Il gruppo di pazienti trattati con la combinazione dei due farmaci (15% dei 20 pazienti arruolati) ha mostrato una maggiore efficacia

sia nell'ottenere l'abbattimento della carica virale sia nel raggiungere una maggiore normalizzazione delle transaminasi rispetto agli altri due gruppi di trattamento (Figura 1).

Effetti collaterali

L'unico effetto collaterale registrato è stato un caso di insufficienza renale in un paziente trattato con entrambi i farmaci. La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è espressione della funzionalità renale ed è ottenuta nella tabella tramite il calcolo della MDRD (Tabella I). Nessun altro effetto collaterale è stato riportato nei tre gruppi di trattamento.

DISCUSSIONE

In questo studio retrospettivo monocentrico abbiamo dimostrato che i pazienti affetti da CHBV trattati con tenofovir presentano una migliore compliance rispetto a quelli trattati con entecavir. Tenofovir ed entecavir hanno ottenuto una simile efficacia, dimostrata dalla negativizzazione precoce dell'HBV-DNA. Inoltre tenofovir ha mostrato una riduzione significativamente maggiore delle transaminasi rispetto a entecavir.

Tuttavia, abbiamo osservato un caso di sieroconversione, sia dell'HBeAg, sia dell'HBsAg, in corso di trattamento con entecavir.

L'efficacia di entecavir e tenofovir nell'inibire la replicazione virale è confermata da recenti metanalisi che mostrano come entecavir e tenofovir siano capaci di far ottenere tale risultato a 48 settimane dall'inizio della terapia nel 78% circa di pazienti trattati [9]. Questo risultato è frutto del meccanismo d'azione di questi farmaci, che hanno un basso rischio di sviluppare resistenze [8]. Probabilmente il piccolo campione di pazienti esaminato nel presente studio condiziona la maggiore efficacia di tenofovir nel migliorare il valore delle transaminasi. Tuttavia, molti pazienti trattati con tenofovir partivano da valori basali di transaminasi significativamente più bassi rispetto ai pazienti del gruppo trattato con entecavir. In quest'ultimo gruppo, inoltre, un paziente aveva sviluppato un'flare epatitico su una cirrosi HBV-correlata misconosciuta dopo trattamento cronico con steroide (prednisone 5 mg al giorno) per alcuni anni per una polimialgia reumatica, e presentava alti valori di transaminasi prima e durante il trattamento. Studi in letteratura dimostrano come tenofovir ed entecavir risultino egualmente

efficaci nell'ottenere la normalizzazione dei test epatici nel 74% e 81% rispettivamente per tenofovir ed entecavir dopo 24 settimane dall'inizio della terapia [9-12].

Nel presente lavoro bisogna anche considerare la eterogenea composizione riguardo al sesso dei tre gruppi di pazienti (Tabella I). Inoltre nel gruppo in trattamento con entecavir, il 22% era stato trattato precedentemente con interferone PEGilato, il 22% era stato successivamente trattato con lamivudina e l'11% con adefovir. Possiamo quindi dire che il gruppo di pazienti trattati con entecavir è composto da un'esigua percentuale di casi che aveva fallito il trattamento con interferone PEGilato e lamivudina e/o adefovir. La maggior parte dei pazienti aveva iniziato il trattamento con entecavir *de novo*.

Il gruppo di pazienti trattati con tenofovir è invece composto da una percentuale significativamente maggiore di soggetti trattati in precedenza con interferone PEGilato, lamivudina e adefovir che, a differenza del gruppo entecavir, avevano presentato in una percentuale maggiore una insufficienza renale di vario grado. Inoltre molti soggetti trattati con tenofovir erano *relapser* o *non-responder* ai precedenti trattamenti. Pertanto tenofovir è stato usato, in una percentuale significativa dei casi, come *rescue therapy* rispetto a entecavir.

È interessante notare come i pazienti trattati con la combinazione di entecavir e tenofovir (15% del totale) abbiano mostrato una maggiore efficacia nel negativizzare la replicazione virale rispetto ai farmaci usati in monoterapia. Tale dato, probabilmente dovuto al piccolo campione analizzato (3 pazienti sui 20 totali) non è, peraltro, in linea con la letteratura, che non dimostra una maggiore efficacia nell'ottenere o mantenere l'abbattimento della replicazione virale o la normalizzazione delle transaminasi durante il trattamento combinato con i due farmaci [10-12,14].

In questo studio abbiamo confermato la capacità di entecavir di portare, sebbene in un singolo paziente, alla sierconversione di HBeAg e soprattutto di HBsAg, con guarigione completa dall'infezione. Tale dato, come già citato nella sezione introduttiva, è

Punti chiave

- Sono stato valutati retrospettivamente i dati relativi a 20 pazienti affetti da epatite cronica B trattati con entecavir, tenofovir o una combinazione dei due
- Entecavir e tenofovir hanno mostrato pari efficacia nella negativizzazione di HBV-DNA
- Entecavir ha mostrato maggior efficacia rispetto agli altri due gruppi nella sierconversione HBsAg/HBeAg
- Tenofovir si è rivelato più efficace di entecavir nella normalizzazione delle transaminasi
- La combinazione dei due farmaci è stata in grado di far rilevare maggior efficacia nella negativizzazione di HBV-DNA e nella normalizzazione delle transaminasi

infatti ormai noto dalle prime metanalisi in letteratura [9-12]. A questo riguardo sono in corso studi per verificare il possibile meccanismo immunomodulatorio di entecavir nei confronti dell'infezione HBV [9].

L'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza renale, osservato sia con entecavir sia con tenofovir, è un effetto collaterale noto degli analoghi nucleos(t)idici [9], anche se notevolmente ridotto rispetto ai primi composti come lamivudina e adefovir [4]. Nel presente lavoro, probabilmente per il numero esiguo di pazienti arruolati, non si sono osservati casi di tossicità renale, ad eccezione di un paziente in trattamento con entrambi i farmaci che presentava una MDRD pari a 47 ml/min/1,73 m². A tale paziente è stato successivamente somministrato tenofovir a giorni alterni con conseguente normalizzazione della funzionalità renale.

Possiamo quindi concludere che il presente studio retrospettivo monocentrico ha confermato l'efficacia di tenofovir ed entecavir nel trattamento dell'CHBV. Tenofovir è utilizzato soprattutto come *rescue therapy* e mostra una riduzione della carica virale (anche se non significativa) e del valore delle transaminasi rispetto a entecavir, mentre entecavir ha fatto registrare una maggiore efficacia nella sierconversione HBsAg/HBeAg. Entrambi i farmaci mostrano un ottimo profilo di sicurezza in termini di insorgenza di effetti collaterali.

BIBLIOGRAFIA

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 3-8; <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-915644>
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.014>

3. 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>
4. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6262-78; <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6262>
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23190>
6. 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>
7. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, 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>
8. Pérez-Cameo C, Pons M, Esteban R. New therapeutic perspectives in HBV: when to stop NAs. *Liver Int* 2014; 34: 146-53; <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12398>
9. 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>
10. 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>
11. Huang M, Jie Y, Shi H, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir for initial treatment of patient with chronic hepatitis B in China. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 666-73
12. 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>
13. Wilder J, Patel K. The clinical utility of FibroScan® as a noninvasive diagnostic test for liver disease. *Med Devices (Auckl)* 2014; 7: 107-14; <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S46943>
14. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 143: 619-628.e1; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.037>