

Linee guida terapeutiche /3

Trattamento della epatite cronica B nell'adulto

*con particolare riferimento
agli analoghi
nucleosidici/nucleotidici (NUC)*

A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci per l'epatite cronica B
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci per l'epatite cronica B RER

Epatologi/Infettivologi

Andreone P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Ballardini G. (Azienda USL di Rimini),
Ferrari C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Festi D. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Lenzi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Levantesi F. (Azienda USL di Bologna)
Massari M. (Azienda Ospedaliera di Reggio- Emilia)
Mazzella G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Pietrangelo A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)
Verucchi G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Villa E. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Nonino F. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)

Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)
Sora E. (Azienda USL di Bologna)

Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Mazzetti I. (Servizio Politica del Farmaco)
Sapigni E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Linee guida terapeutiche n.3 - maggio 2010

© Regione Emilia-Romagna 2010
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite cronica B Regione Emilia-Romagna. Trattamento dell'epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC). Linee guida terapeutiche n.3. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, maggio 2010.*

Premessa

Scopo del presente documento è di individuare criteri condivisi di gestione diagnostico-terapeutica nel trattamento della epatite cronica B nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento non considera le problematiche relative a pazienti con epatite cronica B co-infetti da virus dell'epatite C, Delta e HIV, ne' quelle relative alla re-infezione post-trapianto di fegato

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

I quesiti individuati dal Panel sono:

1. **Cosa si intende per epatite cronica B?
Quali sono i criteri diagnostici dell'epatite cronica B?** pag. 4
 2. **Quali sono le indicazioni alla biopsia epatica nei pazienti con epatite cronica B?** pag. 6
 3. **Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi?** pag. 8
 4. **Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi?** pag. 9
 5. **Qual'è la strategia terapeutica nei pazienti con epatite cronica B candidati ad un trattamento?
Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con Peg-interferone?** pag. 10
 6. **Quali sono i criteri per iniziare un trattamento di secondo livello in pazienti con epatite cronica B?** pag. 14
 7. **Una volta deciso di iniziare un trattamento con nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa (NUC) quali sono i criteri di scelta fra i principi attivi disponibili in un paziente naïve?** pag. 16
 8. **Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con NUC nei pazienti con epatite cronica B?** pag. 23
 9. **In caso di non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* quali sono le scelte terapeutiche raccomandate?** pag. 25
 10. **Per quanto tempo va continuata la terapia con NUC nei pazienti affetti da epatite cronica B?** pag. 29
 11. **Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?** pag. 30
- Bibliografia** pag. 31
- Allegato 1: NUC registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B e rispettive indicazioni registrate** pag. 33

Quesito 1

Cosa si intende per epatite cronica B? Quali sono i criteri diagnostici dell'epatite cronica B?

DEFINIZIONE

Per epatite B cronica si intende una patologia necrotica-infiammatoria del fegato con persistenza di sieropositività per l'antigene di superficie (HBsAg) \geq 6 mesi.

Si distinguono due forme cliniche che si caratterizzano per la presenza o assenza dell'antigene e:

- HBsAg positivi da almeno 6 mesi
- HBsAg negativi

I principali parametri da utilizzare per la diagnosi di epatite B e la valutazione della sue caratteristiche cliniche sono rappresentati dalla determinazione della viremia (HBV DNA), degli antigeni e degli anticorpi virali, dalla determinazione delle ALT e dalla biopsia epatica (vedi quesito 2).

Sulla base di quanto riportato nelle principali LG nazionali/internazionali il gruppo di lavoro concorda nel definire:

"ALT persistentemente normali" (*persistent normal ALT*):

- Nel pazienti HBsAg positivi: valori normali/stabili in range di normalità, monitorati ogni 3 mesi per un anno
- Nei pazienti HBsAg negativi: valori normali/stabili in range di normalità, monitorati ogni 3 mesi per 2 anni (le oscillazioni dei valori di ALT sono imprevedibili).

"portatore inattivo" un paziente HBsAg negativo con HBV DNA <2000 UI/ml e ALT persistentemente normali nell'arco di due anni di monitoraggio.

"immunotollerante" un paziente giovane (età <40 anni), con elevati livelli di HBV DNA (>10⁶ UI/ml), ALT persistentemente normali e - in caso abbia effettuato biopsia - minima attività infiammatoria e *staging* <2 secondo il metodo Ishak.

RACCOMANDAZIONI

Determinazione della viremia

Il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare le UI/ml come unità di misura per la determinazione dell'HBV DNA .

Raccomanda inoltre di individuare metodiche comuni tra i vari laboratori per il dosaggio del HBV DNA, o quanto meno di esplicitare eventuali differenze e criticità non eliminabili.

Determinazione delle ALT

Poiché esiste un'ampia variabilità nella definizione dei valori normali di ALT tra un laboratorio e l'altro, il gruppo di lavoro concorda sulla base della bibliografia (Keeffe E 2008) nel definire alterati i seguenti livelli di ALT:

Maschi: ALT > 30 IU/L

Femmine: ALT > 19 IU/L

Tali valori sono considerati indicativi di attività necro-infiammatoria.

I valori standard delle ALT si dovrebbero basare sui valori medi della popolazione locale.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

E' importante ricordare che, per la definizione di epatite cronica B, debbono essere contemporaneamente presenti persistenti o intermittenti alterazioni delle ALT e aumento dei livelli di HBV DNA almeno al di sopra delle 2000 IU/ml.

Nell'ambito della determinazione della viremia il gruppo di lavoro riconosce una importante criticità, rappresentata dalla marcata variabilità in ambito Regionale tra le metodiche utilizzate dai diversi laboratori. Le conseguenze di tale variabilità sono molto rilevanti, in quanto condizionano i criteri diagnostici ripercuotendosi direttamente sul concetto di salute e malattia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito uno standard (prodotto dal *National Institute for Biological Standards and Controls*) derivato da un carrier ad alto titolo a cui è stato attribuito il valore di 1 milione di UI/ml: è quindi uno standard arbitrario utile comunque come tentativo di standardizzazione dei test quantitativi. Da sottolineare che HBV DNA così definito non rappresenta l'effettivo numero di particelle virali nel campione.

Anche se l'introduzione del risultato dato in UI/ml ha molto migliorato la standardizzazione, per una corretta interpretazione deve essere noto con quale test è fatta la quantizzazione dell'HBV DNA: anche se è dato in IU/ml, il valore è da considerare orientativo e non assoluto, soprattutto se utilizzato in modo comparativo.

Come si vede dalla Fig. 1 esiste un certo livello di variabilità, anche con lo stesso test, verso gli estremi dei range di sensibilità soprattutto se il test è eseguito in laboratori diversi con diversi metodi di estrazione del DNA (vedi Fig. 1) (Chevaliez S 2008). Questo significa che se si usa, ad esempio, un test che ha un limite superiore di linearità a 10^8 in un soggetto ad alta viremia (che ha livelli spesso $>10^9$ - 10^{10}), il test, per essere accurato, dovrà essere ripetuto dopo diluizione (con raddoppio dei costi).

Quanto sopra affermato suggerisce che, soprattutto nell'ambito di un monitoraggio terapeutico, il paziente dovrebbe essere seguito idealmente con lo stesso test effettuato dallo stesso laboratorio.

In modo generico si può adottare questo criterio di conversione:

HBV DNA ≥ 20.000 UI/ml = 10^5 copie/ml

HBV DNA ≥ 2.000 UI/ml = 10^4 copie/ml

In realtà i fattori di conversione da copie/ml a UI/ml dei vari test che hanno ricevuto l'approvazione europea per la diagnostica non sono esattamente sovrapponibili.

Dopo la diagnosi la viremia va controllata ogni 3 mesi per 1 anno.

E' importante infine ricordare che, per la definizione di epatite cronica B, debbono essere contemporaneamente presenti persistenti o intermittenti alterazioni delle ALT e aumento dei livelli di HBV DNA almeno al di sopra delle 2000 IU/ml. Poiché, come precedentemente affermato, esistono per entrambi i parametri, differenze significative nei valori normali e nella sensibilità dei metodi utilizzati da diversi laboratori, per minimizzare la variabilità di valutazione dell'andamento clinico del singolo paziente, questi dovrebbe essere valutato, al-

Abbott RealTime PCR Assay
 RealArt HBV PCR (QIAGEN) (RealTime PCR)
 Roche Amplicolor HBV Monitor Assay (competitive RT_PCR)
 Cobas TaqMan (realTime RT-PCR)
 Versant HBV DNA 3.0 Assay (branched DNA Assay)

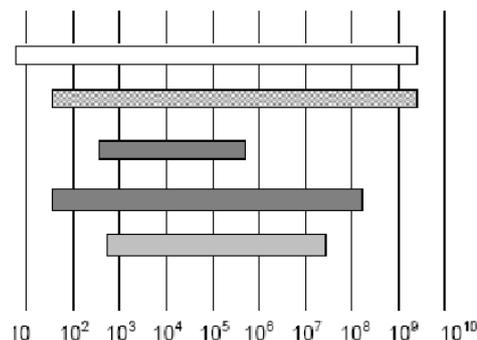


Figura 1. Range dinamici dei vari test maggiormente utilizzati nella pratica clinica e loro intervallo di sensibilità (Chevaliez S 2008)

meno nell'arco temporale di un ciclo terapeutico, possibilmente dallo stesso laboratorio.

Il Gruppo di lavoro auspica l'attivazione di un tavolo di lavoro regionale che porti ad adottare, su tutto il territorio della regione Emilia Romagna, uno standard unico per la determinazione delle ALT.

Indicatori e monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. Percentuale di pazienti con infezione da HBV di nuova diagnosi che hanno effettuato almeno 4 determinazioni di HBV DNA nell'arco di un anno.
2. Percentuale di pazienti con infezione da HBV di nuova diagnosi che hanno effettuato almeno 4 determinazioni delle ALT nell'arco di un anno.
3. Percentuale di pazienti con infezione da HBV HBeAg negativa di nuovo riscontro, HBV-DNA < 2000 UI/ml e ALT persistentemente normali.

NB: Per il **monitoraggio** di tutte le raccomandazioni contenute nel presente documento ci si avvarrà del database informatico sviluppato nel contesto del progetto finalizzato alla "Razionalizzazione delle risorse cliniche e laboratoristiche nel governo clinico dell'infezione da virus dell'epatite B in Emilia Romagna", finanziato nell'ambito del Programma di Ricerca Regione Università 2007-2009. I dati immessi da ciascun centro prescrittore saranno analizzati periodicamente da parte del comitato tecnico-scientifico dello studio. Alla cessazione dello studio regionale le valutazioni periodiche degli indicatori saranno effettuate dalle singole Direzioni Sanitarie Aziendali.

Quesito 2

Quali sono le indicazioni alla biopsia epatica nei pazienti con epatite cronica B?

RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti **HBeAg positivi** con HBV DNA ≥ 20.000 UI/ml considerare la biopsia in presenza di:

- ALT fluttuanti o
- ALT oltre i limiti superiori della norma, specialmente se età >40 anni;

oppure

- in caso di ALT persistentemente normali e fattori di rischio associati (età >35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).

Nei pazienti **HBeAg negativi** con HBV DNA >2.000 UI/ml considerare la biopsia in presenza di:

- ALT fluttuanti o ALT oltre i limiti superiori della norma

oppure

- in caso di ALT persistentemente normali e fattori di rischio associati (età >35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).

Note:

vanno sempre escluse altre possibili cause di innalzamento delle ALT;

la biopsia epatica non va effettuata se ci sono evidenze clinico-strumentali di cirrosi.

Per la definizione del grado di fibrosi epatica il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare il metodo di Ishak o in alternativa il metodo Metavir (vedi Fig. 2).

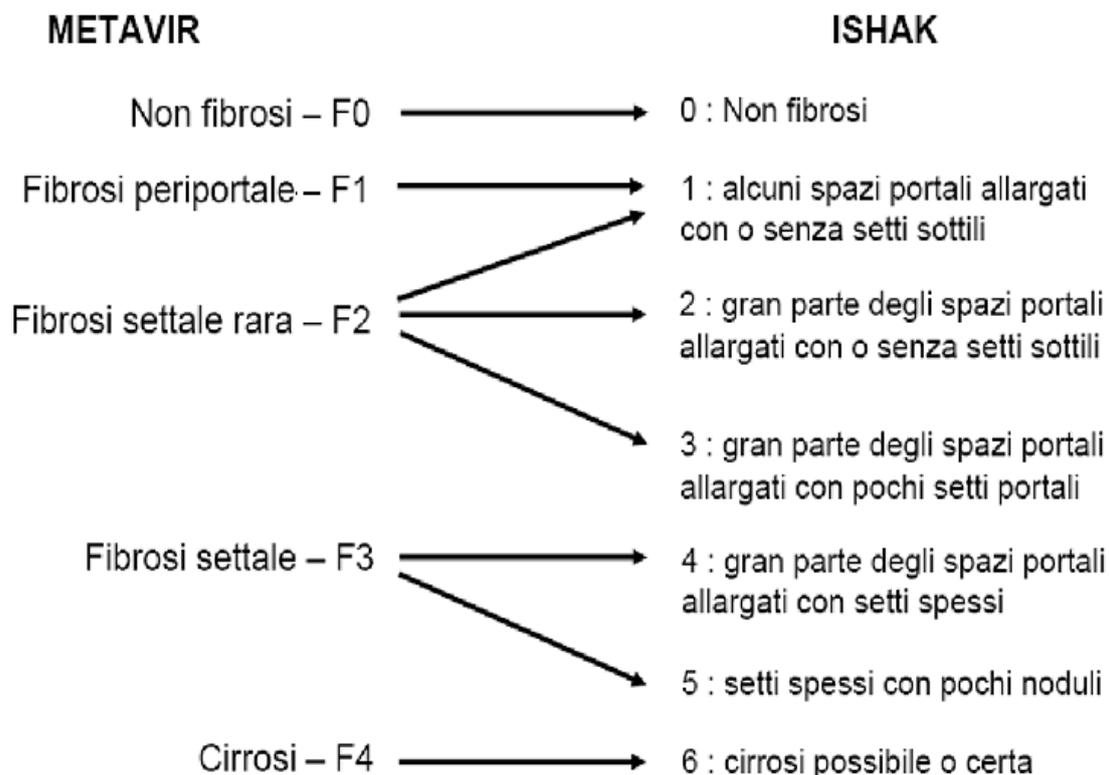


Figura 2. Conversione tra i punteggi METAVIR e ISHAK per la stadiazione della fibrosi epatica (Ishak K 1995).

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'esame istologico e in particolare la valutazione della fibrosi assumono una notevole importanza rispetto alle decisioni terapeutiche in pazienti affetti da epatite B cronica.

Esiste notevole concordanza in letteratura nel considerare la fibrosi come un parametro dotato di buona riproducibilità inter- e intraosservatore, soprattutto se paragonata alla rilevazione della attività necro-infiammatoria, che va comunque considerata nel caso sia di grado moderato-grave.

Entrambi i metodi di valutazione istologica sopra citati, Metavir (Bedossa P 1996) e Ishak, (Ishak K 1995) sono ritenuti validi per determinare lo stadio istologico di malattia. Il gruppo di lavoro ritiene tuttavia che la valutazione della fibrosi secondo i 6 stadi del metodo Ishak, rispetto ai 4 stadi del metodo Metavir, sia più aderente alle esigenze del clinico, con maggiori possibilità di identificare - ad esempio - fasi intermedie di sovvertimento strutturale.

Lo scopo principale della biopsia epatica è quello di identificare lo stadio di malattia, che condiziona prognosi e scelte terapeutiche. Il gruppo di lavoro comunque ritiene che anche l'attività necro-infiammatoria va considerata quando moderata-severa. E' accettato che la comparsa dei segni che consentono la diagnosi clinica di cirrosi, basata sulla evidenza delle complicanze della stessa (ad esempio comparsa di ipertensione portale) sia posteriore alla comparsa di cirrosi istologicamente documentabile rendendo quindi superflua (oltre che rischiosa) l'acquisizione della conferma istologica.

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di biopsie eseguite in pazienti HBeAg positivi con HBV DNA \geq 20.000 UI/ml e ALT oltre i limiti superiori della norma (monitorate secondo i criteri raccomandati).
2. La percentuale di biopsie eseguite in pazienti HBeAg positivi con HBV DNA \geq 20.000 UI/ml, ALT normali e almeno un fattore di rischio (età >35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).
3. La percentuale di biopsie in pazienti HBeAg negativi con HBV DNA >2.000 UI/ml e ALT oltre i limiti superiori della norma (monitorate secondo i criteri raccomandati).
4. La percentuale di biopsie in pazienti HBeAg negativi con: HBV DNA >2.000 UI/ml, ALT normali e almeno un fattore di rischio (età >35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).
5. La percentuale di biopsie refertate secondo il metodo Ishak o Metavir.

Quesito 3

Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi?

RACCOMANDAZIONI

Sono candidati alla terapia farmacologica i pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi da almeno 6 mesi con:

- 1) HBV DNA \geq 20.000 IU/ml e ALT persistentemente \geq 2 ULN per 3 - 6 mesi;
- 2) HBV DNA \geq 20.000 IU/ml e
 - ALT fluttuanti
oppure
 - ALT oltre i limiti superiori della norma specialmente se età $>$ 40 anni e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging* \geq 2 per i pazienti candidati a terapia con Peg-IFN, \geq 3 per i pazienti candidati a terapia con NUC)
- oppure
 - ALT persistentemente normali in presenza di fattori di rischio associati (età $>$ 35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica) e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging* \geq 2 per i pazienti candidati a terapia con Peg-IFN, \geq 3 per i pazienti candidati a terapia con NUC).

**Nota: Per la scelta e le modalità di utilizzo di specifiche classi di farmaci si rimanda alle raccomandazioni relative al quesito 5.
La malattia epatica scompensata va trattata in ogni caso.**

NON sono candidati alla terapia farmacologica i pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi con le seguenti caratteristiche:

- 1) HBV-DNA $<$ 20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali;
- 2) HBV-DNA $>$ 20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali, senza fattori di rischio associati (età $>$ 35 anni, familiarità positiva per epatocarcinoma (HCC), etnia asiatica, Ishak *staging* $<$ 2, nel caso sia stata effettuata la biopsia).

Nei pazienti non sottoposti a trattamento farmacologico si suggerisce un monitoraggio ogni 6-12 mesi.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro ritiene candidabili al trattamento i pazienti con attiva replicazione virale, definita da livelli di HBV-DNA $>$ 20.000 UI/ml e dalla presenza di HBeAg per oltre 6 mesi, e con ALT persistentemente oltre i valori normali. Alti valori di viremia ($>$ 20.000 UI/ml) sono stati generalmente considerati indicativi di malattia attiva e forti predittori di sviluppo di cirrosi e di HCC. Livelli inferiori di viremia sono generalmente associati a malattia inattiva e sono scarsamente predittivi di progressione della malattia. I soggetti immunotolleranti (vedi definizione a pag. 4) usualmente mostrano una ridotta capacità di risposta alla terapia quando trattati con i farmaci attualmente disponibili. Pertanto, in questo gruppo di pazienti non è indicata la terapia, ma è necessario un attento monitoraggio.

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di pazienti HBeAg positivi che hanno iniziato una terapia in cui siano documentati: HBV DNA \geq 20.000 UI/ml, determinazioni delle ALT ogni 3 mesi e risultato della biopsia epatica, quando eseguita.
2. La percentuale di pazienti in terapia farmacologica con HBV-DNA $<$ 20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali oppure con HBV-DNA $>$ 20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali (monitorate secondo i criteri raccomandati), senza fattori di rischio associati (età $>$ 35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica, Ishak *staging* $<$ 2, nel caso sia stata effettuata la biopsia).

Quesito 4

Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi?

RACCOMANDAZIONI

Sono candidati alla terapia farmacologica i pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi per almeno 6 mesi con:

- 1) HBV DNA ≥ 2.000 IU/ml e ALT ≥ 2 volte i limiti superiori della norma;
- 2) HBV DNA ≥ 2.000 IU/ml e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging* ≥ 2).

La terapia farmacologica NON va inizialmente intrapresa nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi con HBV DNA ≥ 2.000 IU/ml e ALT persistentemente normali e Ishak *staging* < 2 .

Dopo i primi due anni di monitoraggio proseguire ogni 6-12 mesi.

NON sono candidati alla terapia farmacologica i pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi con HBV DNA < 2.000 IU/ml e ALT persistentemente normali ("portatore inattivo").

In questi pazienti i valori di ALT e di HBV DNA vanno monitorati ogni 6 – 12 mesi.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Nei soggetti HBeAg negativi, il criterio fondamentale per iniziare un trattamento farmacologico è che sia presente attività di malattia, definita, come minimo, dall'elevazione di ALT e dei livelli di HBV DNA > 2.000 UI/ml e, quando disponibile, da una biopsia indicativa di fibrosi (Ishak *staging* ≥ 2) (Carosi G 2010, *in press*).

Quando è presente una attività necroinfiammatoria moderata-grave l'inizio della terapia farmacologica dovrebbe essere considerato. Questi criteri, in negativo, permettono anche di identificare accuratamente il portatore cronico inattivo, che invece non va trattato farmacologicamente.

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di pazienti HBeAg negativi che hanno iniziato una terapia in cui siano documentati: HBV DNA ≥ 2.000 UI/ml, determinazioni delle ALT (monitorate secondo i criteri raccomandati) e risultato della biopsia epatica, quando eseguita.
2. La percentuale di pazienti in terapia farmacologica con HBV DNA < 2.000 IU/ml e ALT persistentemente normali ("portatore inattivo").

Quesito 5

Quale è la strategia terapeutica nei pazienti con epatite cronica B candidati ad un trattamento? Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con Peg-interferone?

I farmaci su cui attualmente esistono prove di efficacia nella terapia della epatite cronica B sono interferone (IFN), nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa (NUC).

RACCOMANDAZIONI

La strategia terapeutica di **primo livello** nei pazienti affetti da epatite cronica B (HBeAg positivi o negativi) candidati a un trattamento farmacologico è quella di valutare la possibilità di un trattamento con interferone ricombinante alfa 2a peghilato (Peg-IFN).

Nei pazienti **HBeAg positivi** sottoposti a terapia con Peg-IFN il gruppo di lavoro raccomanda di seguire l'algoritmo comportamentale riportato in Fig. 3.

Nei pazienti **HBeAg negativi** sottoposti a terapia con Peg-IFN il gruppo di lavoro raccomanda di seguire l'algoritmo comportamentale riportato in Fig. 4.

I farmaci **NUC** possono rappresentare una alternativa terapeutica all'interferone per i pazienti affetti da epatite cronica B HBeAg positivi o HBeAg negativi.

Il gruppo di lavoro ha individuati due differenti scenari clinici in cui il loro uso è da considerare come primo livello terapeutico:

Scenario 1: NUC in primo livello di trattamento

- pazienti con controindicazioni assolute all'uso dell'IFN;
- pazienti con controindicazioni relative all'uso dell'IFN (in tale caso la valutazione andrà fatta caso per caso).

Scenario 2: NUC dopo sospensione anticipata di terapia con IFN

- pazienti che dopo 6 mesi di terapia con IFN non mostrano segni di efficacia (HBV DNA immutato o in progressivo aumento e/o *breakthrough*; non sieroconversione);
- pazienti in cui il trattamento con IFN deve essere sospeso per comparsa di eventi avversi.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La scelta di considerare in prima istanza l'IFN è basata su alcuni possibili vantaggi:

- trattamento di durata definita (12 mesi),
- assenza di induzione di resistenze,
- azione immunomodulante con la possibilità di ottenere una risposta virologica sostenuta anche dopo la sospensione della terapia,
- possibilità di guarigione (negativizzazione dell'HBsAg).

D'altro canto il trattamento con IFN è gravato da effetti collaterali non trascurabili e complessivamente l'efficacia non è elevata.

In assenza di:

- confronti diretti con risultati conclusivi fra i vari principi attivi disponibili a base di IFN;
- dati indiretti di superiorità del Peg-IFN rispetto all'IFN non peghilato.

Il gruppo di lavoro, in considerazione della

maggior *compliance*/accettabilità del Peg-IFN conseguente al minor numero di somministrazioni necessarie, raccomanda di iniziare il trattamento con Peg-IFN alfa 2a.

Il Peg-IFN alfa 2b non ha attualmente l'indicazione registrata per l'epatite cronica B anche se studi di fase 2 mostrano una efficacia sovrapponibile (Janssen H 2005; Kaymakoglu S 2007)

L'uso degli IFN non peghilati (IFN alfa 2a ricombinante, IFN alfa 2b ricombinante) potrà essere considerato a giudizio del curante in specifici casi.

L'uso dell'IFN alfa naturale leucocitario, come da piano terapeutico AIFA (GU 14/11/2009 n. 266) è previsto solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti ("presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente $< 750/\text{mm}^3$ e/o piastrine persistentemente $< 50.000/\text{ml}^3$, che compaiano in corso di terapia con altri IFN, e che ne impedi-

scano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica”).

Vista la complessità dell’argomento clinico e la molteplicità dei fattori coinvolti nelle scelte diagnostico/terapeutiche il gruppo di lavoro ha ritenuto di presentare il percorso concordato attraverso un **algoritmo decisionale** (Figure 3 e 4). Tale percorso è stato elaborato e condiviso a partire dalle indicazioni contenute nelle linee guida tenendo anche conto delle problematiche della gestione quotidiana di tali pazienti e allo scopo di raggiungere comportamenti omogenei fra i vari centri sia per quanto riguarda le scelte terapeutiche sia per quanto riguarda il monitoraggio dei risultati della terapia.

Tali algoritmi sono comunque proposte originali del gruppo di lavoro non presenti in alcuna delle linee guida consultate.

Nella compilazione degli algoritmi decisionali sia per i pazienti HBeAg positivi o negativi vengono individuate le condizioni cliniche che controindicano l’inizio del trattamento con IFN (controindicazioni assolute) e le condizioni cliniche che portano alla sua sospensione nel corso del trattamento (comparsa di eventi avversi che richiedono la sospensione dell’IFN, inefficacia clinica valutata al 6° mese di trattamento). In tutte queste condizioni il clinico dovrà considerare, sulla base degli elementi clinici e di laboratorio disponibili, se iniziare un trattamento con NUC.

Non è infatti automatico che dopo la sospensione dell’IFN venga immediatamente iniziato un trattamento con un NUC.

PEG-INTERFERONE

Benefici e rischi

Benefici

Un trattamento di 48 settimane con Peg-IFN è in grado di determinare una risposta virologica sostenuta in circa 1/3 dei pazienti e in una percentuale limitata di questi si ottiene la sieroconversione ad anti-HBs. I dati disponibili in letteratura mostrano che il Peg-IFN è più efficace della monoterapia con NUC. Inoltre, rispetto a questi, la risposta all’IFN è più durevole nel tempo ed accompagnata da maggiore probabilità di perdita dell’HBsAg (Janssen H 2005; Lau G 2005).

Uno studio su 814 pazienti HBeAg positivi (Lau G 2005) ha dimostrato che il trattamento con Peg-IFN alfa 2a per 48 settimane determina tassi di sieroconversione ad anti-HBe nel 24-27% dei casi (vs. 20% del braccio trattato con la sola lamivudina). Al termine di un follow up di 6 mesi dopo la fine della terapia la sieroconversione è significativamente maggiore nel gruppo trattato con Peg-IFN alfa 2a rispetto al braccio trattato con solo lamivudina (34% vs 21%) (Lau G 2005).

In uno studio osservazionale su 172 pazienti

HBeAg positivi sottoposti con successo a terapia con Peg-IFN alfa 2b e seguiti per tre anni dopo il termine della terapia, la persistenza della sieroconversione ad anti-HBe si è osservata nell’81% dei casi, con perdita dell’HBsAg nel 30% dei soggetti (Buster E 2008).

Nei soggetti HBeAg negativi la terapia con Peg-IFN alfa 2a ottiene una soppressione dell’HBV-DNA < 10.000 copie/ml nel 31% dei soggetti dopo un anno di terapia, e questa risposta persiste dopo 5 anni nell’88% dei soggetti. Inoltre, nel follow-up post terapia, si osserva una progressiva *clearance* dell’HBsAg che a 5 anni raggiunge il 12%, risultato nettamente superiore rispetto a quello osservato con i NUC (Marcellin P 2009).

Infine la terapia con IFN alfa 2a induce nei responders una riduzione della progressione a cirrosi e ad HCC (Yang 2009) ed inoltre è ben noto come alla perdita dell’HBsAg si associ un significativo miglioramento della sopravvivenza (Fattovich G 1998).

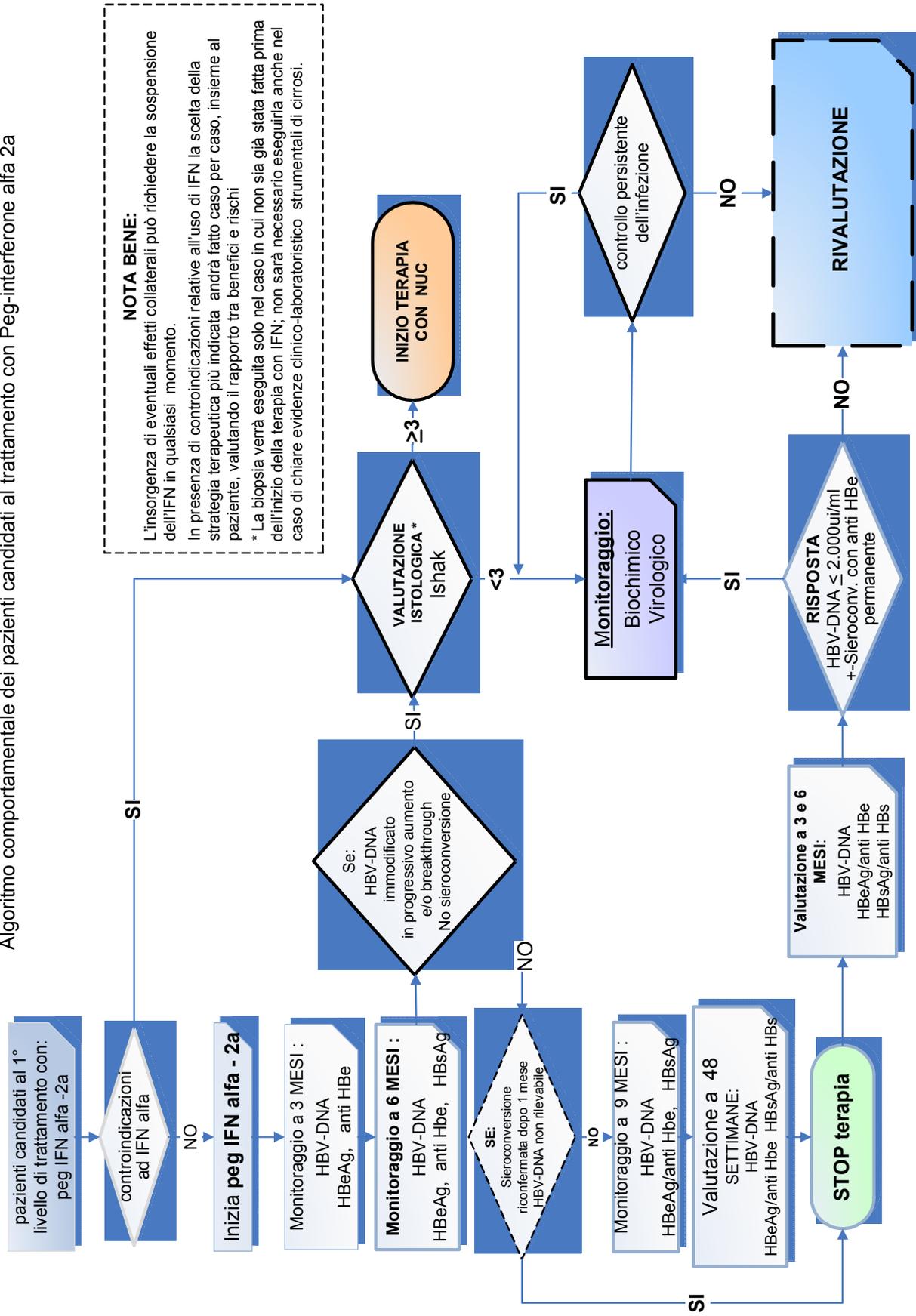
Rischi

Nella tabella sottostante sono elencate le controindicazioni assolute a cui obbligatoriamente ci si deve attenere.

Per quanto riguarda le controindicazioni relative si tratta di condizioni che di per sé non rappresentano un impedimento al trattamento con IFN, ma in cui la decisione di iniziare l’interferone andrà presa caso per caso dopo un’attenta valutazione clinica dei rischi e dei benefici per quello specifico paziente ricorrendo eventualmente al supporto di una visita specialistica.

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none">- Cirrosi scompensata o avanzata (Child Pugh B/C).- Riacutizzazione dell’epatite cronica B: ALT > 10 ULN (<i>flare</i>) o ittero.- Gravidanza e allattamento.
Controindicazioni relative
<ul style="list-style-type: none">- disturbi severi psichiatrici : depressione con manie suicide, in tal caso richiedere valutazione psichiatrica;- pazienti con gravi cardiopatie preesistenti o storia di cardiopatie;- gravi disordini autoimmuni;- sindromi convulsive non controllate;- gravi disfunzioni renali o midollari;- disturbi oculari: in particolare nei pazienti affetti da diabete mellito o ipertensione arteriosa si raccomanda di eseguire una visita oculistica prima di iniziare la terapia;- sistema endocrino: anomalie della funzione tiroidea o peggioramento dei disturbi tiroidei preesistenti. Iperglicemia e diabete mellito.

Figura 3. HBV - HBeAg POSITIVI: 1° livello di trattamento
Algoritmo comportamentale dei pazienti candidati al trattamento con Peg-interferone alfa 2a



Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. Percentuale di pazienti (HBeAg positivi e negativi) che in primo livello di trattamento hanno iniziato una terapia con Peg-IFN e che hanno completato 48 settimane di terapia (*).
2. Percentuale di pazienti (HBeAg positivi e negativi) che in primo livello di trattamento hanno iniziato terapia con Peg-IFN e che hanno interrotto la terapia a 6 mesi (*).
3. La percentuale di pazienti (HBeAg positivi e negativi) che in primo livello di trattamento hanno iniziato terapia con NUC, nei quali sia documentata una controindicazione assoluta al Peg-IFN.
4. La percentuale dei pazienti come da punto 1 che – dopo la valutazione a 6 mesi dal termine della terapia con Peg-IFN - hanno iniziato terapia con NUC (*).

() Includono anche pazienti che hanno iniziato una terapia con Peg-IFN prima dell'inizio dello studio.*

Quesito 6

Quali sono i criteri per iniziare un trattamento di secondo livello in pazienti con epatite cronica B?

RACCOMANDAZIONI

Principali scenari clinici in pazienti in fase di rivalutazione dopo un trattamento completo con Peg-IFN e comportamenti raccomandati:

1. Paziente cirrotico (compensato o scompensato) con HBV DNA rilevabile.
 - * Trattamento con NUC
2. Paziente non cirrotico, di qualsiasi età, con Ishak *staging* ≥ 3 e HBV DNA > 2.000 UI/ml, indipendentemente dai valori di ALT.
 - * Considerare l'opportunità di iniziare un trattamento con NUC
3. Paziente non cirrotico, di qualsiasi età, con ALT normali e HBV DNA < 2.000 UI/ml indipendentemente dallo *staging* Ishak.
 - ↳ Monitoraggio con controlli ogni 6 mesi fino a modifica dei parametri
4. Paziente non cirrotico, di qualsiasi età, con Ishak *staging* < 3, HBV DNA > 2000 UI/ml e < 20.000 UI/ml e ALT normali.
 - ↳ Monitoraggio con controlli ogni 6 mesi fino a modifica dei parametri
5. Paziente non cirrotico, con Ishak *staging* < 3, HBV DNA > 20.000 UI/ml (se HBeAg positivo) > 2.000 UI/ml (se HBeAg negativo) e ALT elevate*.
 - * Considerare l'opportunità di iniziare un trattamento con NUC

Nota sulla etnia asiatica

Nelle scelte terapeutiche in pazienti di etnia asiatica va tenuto conto che in tale popolazione l'infezione è molto spesso contratta alla nascita e ciò può condizionare la prognosi indipendentemente dall'entità del danno istologico.

Nei pazienti di etnia asiatica l'opportunità di utilizzare i NUC va ponderata in relazione alla prevedibile aderenza del paziente al trattamento, che può essere condizionata da svariati fattori di ordine individuale e ambientale.

* nel paziente di età < 35 anni la decisione di iniziare un trattamento con NUC deve considerare i rischi potenziali della terapia a lungo termine.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento farmacologico di secondo livello per i pazienti affetti da epatite cronica B è costituito dai NUC.

La decisione di iniziare un trattamento con NUC può nascere nel corso di una rivalutazione del paziente già sottoposto a un ciclo completo con Peg-IFN, qualora non siano stati raggiunti gli obiettivi terapeutici o tali obiettivi non siano stati mantenuti nel tempo.

Il gruppo concorda che, ai pazienti affetti da epatite cronica B che, al momento della implementazione del presente documento già stanno effettuando un trattamento con NUC, va data la possibilità di continuare la terapia in corso fino a che, a giudizio del medico e in relazione alle aspettative del paziente, sia appropriato sospendere o sostituirla con altro trattamento.

In questo documento vengono considerati i principali scenari clinici che fanno riferimento a

pazienti mai precedentemente trattati con NUC, ma solo con Peg-IFN e che presentano o non presentano un quadro clinico/istologico di cirrosi epatica.

Paziente cirrotico

La cirrosi è una malattia a prognosi grave, in quanto associata ad una aumentata probabilità di morte da causa epatica e al rischio di sviluppare HCC (rischio cumulativo a 5 anni: 10% nei Paesi dell'Europa occidentale) (Fattovich G J Hepatol 2008). In una casistica italiana di pazienti con epatite B cronica seguiti per 25 anni, la presenza di cirrosi condiziona in modo indipendente la mortalità per cause epatiche (HCC o scompenso epatico) (Fattovich G Gut 2008). Nei pazienti cirrotici il rischio di sviluppare HCC è strettamente associato ai livelli di viremia (Chen C 2006).

Uno studio condotto su pazienti affetti da epatite cronica B con cirrosi o fibrosi avanzata ha

dimostrato che un trattamento con farmaci in grado di ridurre la viremia produce un beneficio sulla progressione della malattia, condizionata in particolare dal grado di fibrosi pretrattamento (Liaw Y 2004).

Il gruppo di lavoro ritiene quindi che nei pazienti con cirrosi e livelli di HBV DNA rilevabili, un trattamento con farmaci come i NUC in grado di ridurre i livelli viremici dovrebbe essere preso in considerazione indipendentemente dai livelli di ALT. Ciò è soprattutto vero per quanto concerne i pazienti con scompenso epatico, nei quali una riattivazione di malattia potrebbe avere conseguenze cliniche particolarmente gravi.

Paziente non cirrotico

In un paziente con epatite cronica B che ha già eseguito un trattamento con Peg-IFN, iniziare subito una terapia con NUC può non essere raccomandabile in presenza di una ridotta attività replicativa, definita da bassi livelli di viremia (< 2000 UI/ml), e fibrosi lieve (Ishak *staging* < 2), in quanto la malattia epatica potrebbe rimanere stabile a lungo senza necessità di alcun trattamento. Tuttavia in questi soggetti si possono verificare delle riattivazioni con ricomparsa di alti livelli viremici, e durante questi periodi di attività la malattia epatica può evolvere verso quadri più severi di fibrosi. Un monitoraggio potrebbe pertanto essere in grado di identificare queste variazioni e solo in caso di cambiamento dei parametri considerati si potrà decidere di iniziare una terapia con NUC.

Riguardo agli altri scenari relativi a pazienti non cirrotici riportati tra le raccomandazioni

(scenari n. 2 e n. 5), poiché le prove disponibili sono scarse e non conclusive, non è stato possibile al gruppo di lavoro formulare raccomandazioni basate sulle evidenze a favore o contro la decisione di iniziare subito un trattamento con NUC. Il gruppo ha quindi espresso raccomandazioni basate sulla propria esperienza.

E' stata pertanto utilizzata la dizione "Considerare l'opportunità di iniziare un trattamento con NUC", per indicare l'attuale sostanziale incertezza sul bilancio benefici/rischi dei NUC in queste situazioni, e la necessità di valutare caso per caso assieme al paziente i pro e i contro di una terapia che - una volta iniziata - potrebbe essere proseguita indefinitamente.

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di pazienti che hanno iniziato terapia con NUC e che presentano cirrosi e HBV DNA rilevabile.
2. La percentuale di pazienti non cirrotici che - dopo aver effettuato terapia con Peg-IFN - hanno iniziato terapia con NUC, e che presentano ALT normali e HBV-DNA < 2.000 UI/ml.
3. La percentuale di pazienti non cirrotici che - dopo aver effettuato terapia con Peg-IFN - hanno iniziato terapia con NUC, e che presentano: ALT normali, Ishak *staging* < 3 , HBV-DNA > 2000 e < 20.000 UI/ml.

Quesito 7

Una volta deciso di iniziare un trattamento con NUC quali sono i criteri di scelta fra i principi attivi disponibili in un paziente naïve?

RACCOMANDAZIONI

Non è raccomandabile iniziare un trattamento in monoterapia con **lamivudina** in pazienti con epatite cronica B a causa di una elevata probabilità dello sviluppo di resistenza.

Le prove riguardanti efficacia e sicurezza degli altri NUC disponibili per il trattamento della epatite cronica B (tenofovir, adefovir, entecavir e telbivudina) sono ancora scarse per la mancanza di studi con indicatori di esito clinici non surrogati (mortalità, incidenza di HCC) e con *follow-up* adeguato in rapporto alla prevedibile durata della malattia.

Adefovir non è un farmaco di prima scelta tra i NUC, soprattutto in pazienti con elevata viremia, a causa della sua lenta attività antivirale e della conseguente alta probabilità di sviluppo di resistenza.

In assenza di studi di confronto testa-a-testa non è possibile stabilire con certezza quale tra **entecavir** e **tenofovir** sia considerabile di prima scelta nel trattamento dell'epatite cronica B in pazienti naïve ai NUC. La scelta potrà essere fatta considerando il bilancio beneficio/rischio di ciascuno di essi sul singolo paziente.

Telbivudina si è dimostrata efficace nel controllare la viremia in pazienti HBe-negativi con viremia pre-trattamento $< 7 \log_{10}$ copie/ml

I dati attualmente disponibili non consentono di stabilire il ruolo di Telbivudina, Entecavir e Tenofovir in pazienti con cirrosi scompensata.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento farmacologico di secondo livello per i pazienti affetti da epatite cronica B è costituito dalla monoterapia con NUC (vedi quesito 5).

Il lavoro del gruppo si è focalizzato sui pazienti adulti affetti da epatite cronica B, che iniziano per la prima volta un trattamento con NUC (**pazienti naïve**) ribadendo che a coloro che stanno già effettuando un trattamento con NUC va data la possibilità di continuarlo fino a quando, a giudizio del medico e sulla base delle aspettative del paziente, non sia appropriato sospenderla.

Uno dei problemi principali nella terapia con NUC è legato a una progressiva riduzione della sensibilità del virus al farmaco, secondaria alla comparsa di mutazioni genetiche che lo rendono resistente all'antivirale.

Il gruppo di lavoro ha concordato che i principali criteri che condizionano il profilo di resistenza di ogni farmaco dipendono da una serie di fattori, legati alle caratteristiche:

- **del virus** (viremia pre-trattamento, resistenze ai NUC da mutazioni pre-esistenti)
- **del farmaco**, in particolare potenza*, barriera genetica** e durata del trattamento (Lok A 2007).

Si può quindi affermare che la potenza di un farmaco antivirale condiziona la sua capacità di raggiungere una risposta virologica iniziale, mentre la capacità di mantenere una risposta clinica nel tempo (la cosiddetta *on-treatment durability*) è condizionata dalla barriera genetica. I migliori risultati nella terapia a lungo termine di un paziente affetto da epatite cronica B si potrebbero quindi idealmente ottenere con un agente dotato di una elevata potenza e di una elevata barriera genetica.

Alla luce di queste premesse teoriche, il gruppo di lavoro ha esaminato le prove scientifiche disponibili relative ad efficacia e sicurezza dei NUC attualmente disponibili nel paziente affetto da epatite cronica B, con particolare attenzione alle linee guida prodotte da organismi internazionali, alle revisioni sistematiche, ai

* **Potenza:** rappresenta la relazione tra concentrazione plasmatica raggiunta e intensità dell'effetto farmacologico. La potenza è correlata soprattutto con la concentrazione plasmatica del farmaco, e va distinta dall'efficacia clinica, che rappresenta il massimo effetto ottenibile nell'uso clinico prima che compaiano eventi avversi. (Goodman Gilman's 2001).

** **Barriera genetica:** numero di mutazioni necessarie a produrre una marcata riduzione della suscettibilità al farmaco antivirale, e che contribuiscono a determinare una resistenza al farmaco stesso. I farmaci con alta barriera genetica hanno un basso rischio di provocare resistenza virale, mentre i farmaci con bassa barriera genetica hanno un maggior rischio di indurre una resistenza. (Keeffe E 2008; Lok A 2007).

documenti di *technology assessment* e agli studi randomizzati controllati (RCT).

L'analisi della letteratura disponibile ha portato il gruppo di lavoro ad alcune **considerazioni generali**:

- gli esiti considerati negli studi si riferiscono a outcome surrogati (parametri virologici, biochimici o istologici) e non a esiti clinici rilevanti (mortalità, incidenza di HCC). Mancano inoltre studi che valutano la qualità di vita del paziente;
- se si eccettua la lamivudina, che comunque è sconsigliabile come farmaco in monoterapia in pazienti *naïve*, sono assenti studi di confronto diretto tra i NUC più recenti (entecavir, tenofovir, telbivudina) e la scelta fra questi si deve basare essenzialmente su confronti indiretti;
- i dati disponibili sulla sicurezza dei NUC a lungo termine derivano essenzialmente da studi condotti su pazienti HIV positivi, la cui trasferibilità sui pazienti affetti da epatite cronica B è dubbia e comunque da confermare;
- c'è una carenza di studi che valutano l'efficacia dei NUC di più recente introduzione (entecavir, tenofovir e telbivudina) in pazienti cirrotici scompensati affetti da epatite cronica B.

Lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir e telbivudina

Benefici e rischi

Benefici

Lamivudina

Attualmente le linee guida sono concordi nel non raccomandare di iniziare un trattamento con **lamivudina** in monoterapia nei pazienti con epatite cronica B, primariamente in considerazione della bassa barriera genetica; la probabilità di sviluppare resistenze con questo farmaco è infatti elevata e stimabile in circa 70% a 5 anni) (Lok A 2009).

Telbivudina

In accordo con le più recenti linee guida americane e italiane (Carosi G 2010, in press); Lok A 2009) il gruppo di lavoro non raccomanda l'uso di **telbivudina** nel trattamento dell'epatite cronica B sia nei pazienti HBeAg positivi, sia nei pazienti HBeAg negativi con viremia pre-trattamento $> 7\log_{10}$ copie/ml. Nei pazienti HBeAg negativi con viremia pre-trattamento $< 7\log_{10}$ copie/ml il trattamento con telbivudina può invece essere considerato, in quanto i risultati dello studio GLOBE suggeriscono una buona potenza e un limitato ri-

schio di selezionare ceppi resistenti (Zeuzem S 2009).

Lo studio GLOBE ha mostrato che, in pazienti con epatite cronica B compensata, trattati per un anno, la telbivudina al dosaggio di 600 mg/die possiede una efficacia non inferiore alla lamivudina (100 mg/die) nel ridurre i livelli di HBV DNA a meno di $5\log_{10}$ copie/ml, unitamente a una sieronegativizzazione HBeAg o a una normalizzazione delle ALT (Lai C 2007).

Una prosecuzione dello studio di estensione in aperto a due anni ha mostrato la superiorità della telbivudina rispetto alla lamivudina, con differenze particolarmente evidenti nei pazienti HBeAg negativi, dove si è ottenuta una viremia non rilevabile (< 300 copie/ml) nell'82% dei casi (vs. 56,7% dei pazienti trattati con lamivudina) (Liaw Y 2009).

In una analisi post-hoc i dati relativi ai 2 anni di terapia sono stati ri-analizzati per identificare eventuali fattori predittivi di risposta tra le caratteristiche pre-trattamento dei pazienti. Pur con numeri assoluti ridotti, l'analisi ha mostrato che i 91 pazienti HBeAg negativi con viremia pre-trattamento $< 7\log_{10}$ copie/ml possedevano le migliori probabilità di raggiungere e mantenere una viremia ≤ 300 copie/ml (95%, N=86/91 a 1 anno, e 91%, N=78/86 a 2 anni) e una normalizzazione delle ALT (76%, N=69/91 a 1 anno e 83%, N=57/69 a 2 anni), con una ridotta probabilità di sviluppare resistenze (2%, N=2/86) (Zeuzem S 2009).

Adefovir

Non è raccomandato come farmaco di prima scelta tra i NUC, in particolare nei pazienti con viremia elevata, in quanto meno potente di altri NUC, e dotato di lenta attività antivirale, con conseguente alta probabilità di indurre resistenza mediamente dopo il primo anno di terapia. (Lok A 2009).

Uno studio ha valutato prospetticamente l'efficacia di adefovir e lamivudina in 40 pazienti seguiti per 52 settimane, mostrando un calo della viremia (riduzione mediana di $-4,6\log_{10}$ copie/ml) e di altri indici di funzionalità epatica (Perrillo R 2004). Va tuttavia notato che lo studio è in aperto, non è controllato, ed è stato potenziato sulla base di un gruppo diverso di pazienti (con epatopatia non scompensata che venivano randomizzati a adefovir o placebo e lamivudina).

I dati del gruppo (peraltro esiguo) dei pazienti con epatopatia scompensata sono quindi da considerare con cautela.

Adefovir - da solo o in associazione alla lamivudina - è comunque l'unico NUC a possedere indicazioni registrate nei pazienti con epatopatia scompensata.

Tale indicazione registrata è stata approvata alla luce dei risultati di studi - in associazione con lamivudina - in pazienti con epatopatia

scompensata o post-trapianto.

Uno studio osservazionale in aperto su pazienti lamivudina-resistenti candidati al trapianto di fegato o trapiantati ha mostrato che adefovir in monoterapia per 1 anno produce una riduzione della viremia a < 400 copie/ml rispettivamente nell'81% e nel 34% dei casi (Schiff E 2003).

Tenofovir – Entecavir

Non esistono studi di confronto diretto tra tenofovir ed entecavir. Gli studi disponibili su tenofovir ed entecavir, sono stati in larga parte effettuati contro lamivudina e adefovir.

L'analisi delle linee guida considerate, dei singoli studi ad oggi disponibili sul trattamento a lungo termine con i vari NUC e dal loro confronto, mostra che tenofovir ed entecavir sono associati a rapidità di azione e bassa probabilità di indurre resistenze, e possono quindi essere farmaci da considerare per primi tra i NUC. Poiché al momento non esistono studi di confronto diretto tra i due farmaci, non è possibile stabilire criteri di scelta tra i due.

Tenofovir

L'efficacia del tenofovir, confrontato con adefovir, è stata studiata in due RCT, dei quali uno includeva pazienti HBeAg positivi e l'altro pazienti HBeAg negativi. I risultati di entrambi gli studi sono stati pubblicati contemporaneamente in un unico articolo (Marcellin P 2008). Un totale di 654 pazienti affetti da epatite cronica B sono stati randomizzati rispettivamente a tenofovir o adefovir con un rapporto 2:1 per 48 settimane, con lo scopo di verificare l'efficacia del tenofovir nel ridurre la viremia a <400 copie/ml e nel migliorare il quadro istologico (riduzione del punteggio di necro-infiammazione secondo Knodell di 2 o più punti) (Marcellin P 2008). Gli studi mostrano che la quota di pazienti in trattamento con tenofovir che raggiungono l'endpoint primario è significativamente superiore a quella dei pazienti in trattamento con adefovir (66% vs 12% per i pazienti HBeAg positivi; 71% vs 49% per i pazienti HBeAg negativi).

Entecavir

Entecavir (0,5mg/die) è stato confrontato con lamivudina (100mg/die) in un RCT che ha reclutato 715 pazienti HBeAg positivi con epatopatia compensata. A 48 settimane entecavir ha dimostrato una efficacia significativamente maggiore della lamivudina su parametri istologici (72% vs. 62%), virologici (HBV DNA non rilevabile: 63% vs. 36%) e biochimici (normalizzazione delle ALT: 68% vs. 60%), mentre i tassi di sieroconversione erano simili nei due gruppi (Chang T 2006). I pazienti che al termine dello studio avevano raggiunto una

soppressione della viremia rimanendo HBeAg positivi, sono stati mantenuti in trattamento per altri due anni, mostrando una superiorità di entecavir sulla lamivudina relativamente alla viremia (viremia non determinabile in 74% dei trattati con entecavir vs. 37% dei trattati con lamivudina) e ai parametri biochimici (normalizzazione delle ALT 79% vs. 68%) (Gish R 2007).

In un RCT di piccole dimensioni, 69 pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi sono stati randomizzati a entecavir o adefovir, mostrando una maggiore efficacia di entecavir sulla viremia a 48 settimane (58% dei pazienti del gruppo entecavir avevano HBV DNA indeterminabile, vs. 19% del gruppo adefovir) (Leung N 2009).

Un RCT condotto su 648 pazienti HBeAg negativi con epatopatia compensata, randomizzati a entecavir (0,5mg/die) o lamivudina (100mg/die) ha mostrato dopo 48 settimane di trattamento una maggiore efficacia di entecavir su parametri istologici, virologici e biochimici, definiti in modo analogo a quelli dello studio precedentemente descritto su pazienti HBeAg positivi (Lai C 2006, Chang T 2006).

Entecavir è stato recentemente studiato in una popolazione di pazienti NUC-naïve con cirrosi epatica scompensata (Shim J 2010). Lo studio (caso-controllo) ha confrontato una coorte di 70 pazienti affetti da epatite cronica B e cirrosi scompensata con una coorte di 144 pazienti con cirrosi non scompensata, determinandone eventuali differenze in termini di parametri virologici, sierologici e biochimici nell'arco di un anno; tutti i pazienti erano in monoterapia con entecavir 0,5 mg/die. Lo studio non mostra differenze significative nei parametri utilizzati come esiti tra il gruppo degli scompensati e quello dei cirrotici compensati, concludendo che l'efficacia di una monoterapia con entecavir a 12 mesi è indipendente dalla funzionalità epatica e dallo stato sierologico HBeAg. Il confronto tuttavia vede esclusi dalla coorte di scompensati 15 pazienti (6 persi al *follow up*, 3 sottoposti a trapianto di fegato e 6 deceduti), e ciò potrebbe avere provocato una selezione dei casi meno gravi da questo gruppo, con una sovrastima dell'effetto del farmaco.

Pur in presenza di dati scientifici scarsi, il gruppo di lavoro – sulla base dell'esperienza clinica dei propri membri – ritiene che in caso di scompenso epatico sia importante intraprendere e continuare un trattamento con NUC dotati di elevata potenza e alta barriera genetica per ottenere una rapida e duratura soppressione virale, prevenendo in tal modo le gravi conseguenze cliniche che una riattivazione della malattia potrebbe determinare in questi pazienti.

Rischi

Alcuni eventi avversi sono stati descritti per tutti i NUC attualmente in uso e in particolare:

Esacerbazioni dell'epatite

Durante la terapia con NUC sono stati segnalati casi di esacerbazione acuta dell'epatite cronica B (tale evento avverso è relativamente comune e si associa ad innalzamento transitorio delle ALT) e casi di esacerbazione post-trattamento (usualmente associate all'innalzamento di HBV DNA). Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi auto-limitanti, ma sono stati descritti anche alcuni casi gravi, e talvolta fatali. I pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi epatica sono coloro che presentano un rischio più elevato di scompenso epatico ad evoluzione fatale.

La funzione epatica deve pertanto essere regolarmente controllata con un *follow-up* sia clinico che di laboratorio durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia per l'epatite B.

Acidosi lattica

Episodi di acidosi lattica (in assenza di ipossia), talvolta fatali, e di solito associati a grave epatomegalia e steatosi, sono stati segnalati durante la terapia con telbivudina, adefovir e entecavir.

Maggiori rischi nei pazienti anziani

Nei pazienti di età > 65 anni i NUC vanno usati con particolare cautela, stante la maggiore frequenza di riduzione della funzionalità renale e cardiaca, la frequente associazione di comorbidità e l'uso concomitante di altri farmaci in questa popolazione.

Esistono inoltre eventi avversi descritti per i singoli farmaci e in particolare:

Gli eventi avversi più rilevanti per la telbivudina sono:

telbivudina
Miopatia e mialgia Sono stati riportati casi di miopatia (persistente dolore muscolare senza causa apparente e/o debolezza muscolare indipendentemente dall'aumento delle CPK) e miosite (miopatia con evidenza istologica di danno muscolare). In questi casi la telbivudina deve essere interrotta.
Neuropatia periferica Non comune in pazienti trattati con telbivudina. Nel caso se ne documenta la presenza, l'opportunità di proseguire il trattamento va attentamente riconsiderata.
Compromissione della funzione renale Si raccomanda un aggiustamento dell'intervallo della dose di NUC nei pazienti con <i>clearance</i> della creatinina (VFG) < 50 ml/min, compresi i pazienti emodializzati.

Gli eventi avversi più rilevanti per l'adefovir sono:

adefovir
Funzionalità renale Il trattamento con adefovir può comportare una compromissione della funzione renale, e si richiede un adeguamento dell'intervallo tra le somministrazioni in pazienti con VFG < 50 ml/min o in dialisi. La modifica dell'intervallo di somministrazione proposto è basata sull'estrapolazione di limitati dati da pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e può non essere ottimale. Il rischio di compromissione della funzione renale - generalmente basso in pazienti con funzionalità renale normale - è maggiore nei pazienti con pre-esistente alterazione della funzionalità renale e in pazienti che assumono farmaci nefrotossici. Nei pazienti che sviluppano insufficienza renale e con epatopatia avanzata o cirrosi, si deve valutare la necessità di adattare l'intervallo tra le somministrazioni di adefovir o di utilizzare terapie alternative. Durante il trattamento i pazienti con funzionalità renale normale devono essere controllati a intervalli di tre mesi per evidenziare eventuali variazioni della creatinina sierica e deve essere calcolata la VFG utilizzando le apposite formule. Nei pazienti con funzione renale alterata o in trattamento con farmaci nefrotossici si deve prendere in considerazione un più frequente monitoraggio della funzionalità renale. Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min si raccomanda la somministrazione di 10 mg ogni 48 ore. Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di questi aggiustamenti dell'intervallo tra le somministrazioni di farmaco. Pertanto, in tali pazienti la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere tenute sotto stretta osservazione L'impiego di adefovir non è raccomandato nei pazienti con VFG < 30 ml/min o in dialisi .

Gli eventi avversi più rilevanti per il tenofovir sono:

tenofovir
<p>Funzione renale Nella pratica clinica sono stati riportati casi di alterata funzione renale (ipofosfatemia, tubulopatia prossimale, sindrome di Fanconi). In caso di compromissione della funzionalità renale (VFG < 80 ml/min) la sicurezza renale di tenofovir è stata poco studiata; in questi casi il farmaco deve essere utilizzato con molta cautela. Nei pazienti con grave compromissione renale (VFG < 30 ml/min) il tenofovir non è raccomandato.</p> <p>Se durante il trattamento con tenofovir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fosfatemia è <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o se la VFG è < 50 ml/min, la funzione renale dovrà essere rivalutata settimanalmente, includendo la misurazione degli elettroliti sierici. - la fosfatemia scende a <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), considerare la possibilità di interrompere la terapia. <p>La co-somministrazione di tenofovir con medicinali nefrotossici può incrementare le sue concentrazioni sieriche, quindi il suo uso deve essere evitato in caso di somministrazione concomitante o recente di medicinali nefrotossici.</p> <p>Alterazioni a carico dell'osso In caso di trattamento con tenofovir è necessario escludere la presenza di alterazioni ossee (osteopenia/osteoporosi o osteomalacia) in quanto nei pazienti con infezione da HIV sono state descritte lievi diminuzioni della densità minerale ossea e variazioni dai valori basali dei <i>bio-markers</i> ossei. Le anomalie ossee (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale</p>

Gli eventi avversi più rilevanti per l'entecavir sono:

entecavir
<p>Non sono disponibili dati sulla nefrotossicità dell'entecavir, tuttavia, poiché la clearance dell'entecavir diminuisce con il diminuire della VFG, si raccomanda l'aggiustamento del dosaggio nei pazienti con VFG < 50 ml/min, compresi i pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale come descritto nella Tab.1.</p> <p>Le modifiche proposte per il dosaggio si basano sull'estrapolazione di dati limitati la cui relativa sicurezza ed efficacia non sono state valutate clinicamente. Gli aggiustamenti delle dosi richiedono pertanto una sorveglianza della risposta virologica.</p>

VFG (ml/min)	Dosaggio di entecavir	
	Pazienti mai trattati con nucleosidi	Resistenti alla lamivudina
≥ 50	0,5 mg una volta al dì	1 mg una volta al dì
30 - 49	0,25 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 48 h	0,5 mg una volta al dì
10 - 29	0,15 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 72 h	0,3 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 48 ore
< 10 in emodialisi o CAPD*	0,05 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 5-7 giorni	0,1 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 72 ore

Tabella 1. Aggiustamento del dosaggio di entecavir per i pazienti con VFG < 50 ml/min.

NUC e gravidanza

Anche se tra gli obiettivi del presente documento non rientra la produzione di raccomandazioni cliniche per il trattamento dell'epatite cronica B in specifiche popolazioni di pazienti, il gruppo di lavoro ha ritenuto appropriato affrontare i problemi relativi all'utilizzo dei NUC

Categoria	Definizione
A	Esistono studi controllati su donne in gravidanza che non mostrano pericoli per il feto in caso di esposizione al farmaco durante il 1° trimestre e non vi sono evidenze di rischi nei trimestri successivi.
B	La presunta sicurezza si basa su studi su animali, ma non esistono studi controllati su donne in gravidanza; OPPURE gli studi su animali hanno mostrato un rischio, mentre studi controllati su donne gravide non lo hanno confermato.
C	Studi su animali hanno mostrato un rischio e non esistono studi controllati adeguati su donne in gravidanza; OPPURE non esistono studi su animali e non esistono adeguati studi su donne gravide.
D	Adeguati studi controllati o osservazionali su donne gravide hanno mostrato rischi sul feto. Tuttavia i benefici della terapia potrebbero compensarne i rischi.
X	Adeguati studi controllati o osservazionali su donne gravide o su animali hanno mostrato anomalie fetali. L'uso di questi prodotti è controindicato in corso di gravidanza, o in donne che stanno pianificando di esserlo.

Tabella 2. Classificazione FDA del rischio dei farmaci in gravidanza.

in gravidanza.

Pur trattandosi di un sottogruppo numericamente molto limitato rispetto alla totalità di pazienti che afferiscono ai servizi di cura, le donne affette da epatite cronica B che sono in gravidanza o che stanno pianificando di esserlo, presentano problematiche di difficile soluzione per il clinico.

L'utilizzo dei NUC in questa categoria di pazienti può essere necessario in due situazioni sostanzialmente diverse:

A scopo terapeutico: in questo caso, durante il primo trimestre di gravidanza, per prevenire malformazioni fetali legate all'utilizzo del farmaco, è preferibile - se possibile - utilizzare un farmaco di categoria B anziché C.

A scopo profilattico: in madri con epatite cronica B non in trattamento con NUC ed elevata viremia*. In questo caso l'utilizzo dei NUC ha l'unico scopo di limitare il passaggio del virus al feto ed è pertanto limitato all'ultimo trimestre di gravidanza.

Terapia della epatite cronica B in donne gravide o che stanno pianificando una gravidanza

I dati disponibili al momento in letteratura relativamente all'uso dei NUC per il trattamento della epatite cronica B in gravidanza riguardano prevalentemente gli effetti teratogeni di tali farmaci sull'animale. In particolare:

telbivudina e tenofovir, per l'assenza di effetti teratogeni nell'animale, vengono poste in classe B, mentre lamivudina, entecavir e adefovir sono classificati in classe C (vedi Tab. 2), essendo disponibili studi che mostrano la possibilità di effetti teratogeni nell'animale (Fontana R 2009).

I dati dello *Antiretroviral Pregnancy Register* suggeriscono che la frequenza di malformazioni alla nascita associata all'uso di lamivudina (3,1%) e di tenofovir (2,2%) non è significativamente diversa da quella osservata della popolazione generale. Nella interpretazione di questi dati va notata tuttavia che solamente lo 0,6% delle donne di questo database sono affette esclusivamente da epatite cronica B (la restante quota è affetta da HIV), e che le stime sopra descritte, per la numerosità del campione, sono più precise riguardo alla lamivudina (85 casi su 2784 donne) rispetto al tenofovir (11 casi su 941 donne) (Fontana R 2009; Jonas M 2009).

I dati sull'essere umano riguardanti entecavir, adefovir e telbivudina sono troppo scarsi per quantificare il rischio di eventuali malformazioni alla nascita (Fontana R 2009).

Prevenzione della trasmissione materno-fetale in madri affette da epatite cronica B

I figli di madri sia HBsAg positive che HBeAg

negative sviluppano una epatite cronica B entro i 6 mesi di età nel 70-90% dei casi (Tran 2009; Jonas M 2009).

Lo screening delle madri in gravidanza e la immunoprofilassi attiva e passiva del neonato sono il modo più efficace di contrastare la trasmissione verticale del virus (Tran T 2009). Anche adottando una immunoprofilassi appropriata lo sviluppo della malattia nel bambino è comunque possibile, specie in madri altamente viremiche. Uno studio sulla prole di 298 madri con epatite cronica B sottoposte a screening e vaccinazione mostra che tra i figli di donne con viremia $> 8 \log_{10}$ copie/ml, il 9% all'età di 9 mesi è affetto da epatite cronica B, anche se precedentemente sottoposto a vaccinazione (Wiseman E 2009).

La lamivudina è stata utilizzata durante l'ultimo trimestre della gravidanza in donne affette da epatite cronica B (anche non sottoposte a trattamento farmacologico cronico) per limitare la possibilità di trasmissione materno-fetale; i dati disponibili suggeriscono che l'utilizzo preventivo di lamivudina potrebbe essere utile nel prevenire la trasmissione del virus al feto, specialmente in madri con elevata viremia (Jonas M 2009). Lo studio di maggiori dimensioni che ha testato l'efficacia di un NUC nell'ultimo trimestre di gravidanza è un RCT controllato contro placebo in cui a 114 madri non trattate con NUC e con viremia elevata (HBV DNA > 1000 MEq/ml (branched-DNA assay) = 109 copie/ml), a partire dalla 32^a settimana sono state associate, alla combinazione di vaccino e immunoglobuline, lamivudina 100mg/die o placebo. Lo studio suggerisce che l'utilizzo di lamivudina produce una significativa riduzione del rischio di sieropositività HBsAg nel neonato rispetto al placebo (18% (N=10/56) vs. 39% (N=23/59), rispettivamente). Anche se la validità dei risultati dello studio è condizionata dalla elevata proporzione di drop-out (31% nel braccio placebo), una ri-analisi dei dati che teneva conto degli abbandoni ha prodotto comunque un risultato a favore della lamivudina, se pur non statisticamente significativo. (Xu W 2009). I risultati di questo studio, tuttavia, si riferiscono a una popolazione asiatica, e ciò potrebbero avere una limitata trasferibilità ad altre etnie.

* I dati epidemiologici disponibili sulla trasmissione materno-fetale del virus riportano come "elevati" valori di HBV DNA $> 10^8$ copie/ml (circa 20.000.000 UI), ricavati da popolazioni di donne (prevalentemente asiatiche) con caratteristiche diverse da quelle riscontrabili nel nostro Paese, dove viremie di questo ordine di grandezza sono meno frequentemente riscontrabili.

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

In tutti i pazienti affetti da epatite cronica B che hanno iniziato per la prima volta un trattamento con NUC valutare:

1. La distribuzione percentuale dei vari NUC prescritti. *
2. La percentuale di pazienti HBeAg positivi o HBeAg negativi con viremia $>7 \log_{10}$ copie/ml trattati con telbivudina.

** sulla coorte di pazienti reclutata retrospettivamente verranno effettuate sottoanalisi sulla prescrizione dei NUC al momento disponibili.*

Quesito 8

Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con NUC nei pazienti con epatite cronica B?

RACCOMANDAZIONI

Premessa

Il momento di valutazione della risposta virologica alla terapia con NUC è legato a tempistiche che dipendono dal farmaco impiegato, in quanto NUC diversi possiedono caratteristiche diverse di potenza e barriera genetica che ne condizionano la rapidità d'azione.

Raccomandazioni

In accordo con criteri condivisi internazionalmente, il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare i seguenti criteri nel definire:

Non risposta primaria: una riduzione dello HBV DNA $< 1 \log_{10}$ alla 12^a settimana di terapia.

Risposta virologica completa: HBV DNA non più rilevabile entro la 24^a (telbivudina) o 48^a (adefovir, entecavir, tenofovir) settimana dall'inizio del trattamento.

Risposta virologica sub ottimale (incompleta o parziale): riduzione dei livelli di HBV DNA $> 1 \log_{10}$, ma con HBV DNA ancora rilevabile mediante metodica *real time PCR* dopo:

- 6 mesi di terapia per farmaci ad elevata potenza, ma a bassa barriera genetica (Telbivudina)
- 12 mesi di terapia per farmaci ad elevata potenza e più alta barriera genetica (Entecavir, Tenofovir) o per farmaci con alta barriera genetica, ma più lenta attività antivirale (Adefovir).

Breakthrough virologico: riscontro di un aumento dell'HBV-DNA $> 1 \log_{10}$ rispetto al nadir, osservato durante il trattamento in un paziente aderente alla terapia e confermato dopo 1 mese; tale evento usualmente precede il *breakthrough* biochimico, caratterizzato dal rialzo delle ALT.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Al fine di rendere uniforme la valutazione della risposta clinica e virologica ai vari trattamenti con NUC le Comunità Scientifiche Internazionali hanno proposto alcuni algoritmi (*roadmap*), che prevedono la valutazione dei livelli di HBV-DNA in specifici momenti nel corso del trattamento. In tali algoritmi vengono definite le diverse possibilità di risposta e non risposta alla terapia con NUC (Keeffe EB 2008).

Non tutte le LG esaminate dal gruppo di lavoro definiscono con precisione le diverse possibilità di risposta/non risposta al trattamento, e anche tra quelle che lo fanno non vi è completo accordo nella definizione.

In considerazione di queste incertezze, il gruppo di lavoro ha concordato di assumere come riferimento le definizioni delle LG Italiane (Carosi G 2010, in press) ed europee (EASL 2009), in quanto rispecchiano maggiormente le modalità assistenziali in uso nel nostro paese e quindi anche nella nostra Regione.

Non risposta primaria

Delle linee guida esaminate, 3 (EASL 2009; Carosi G 2010, in press; Liaw Y 2008) definiscono convenzionalmente come non risposta primaria una riduzione della viremia HBV DNA $< 1 \log_{10}$ alla 12^a settimana di terapia in un paziente aderente al trattamento (EASL 2009; Carosi G 2010, in press).

Le LG americane invece, definiscono convenzionalmente la non risposta primaria come una riduzione dell'HBV DNA sierico di $< 2 \log_{10}$ IU/ml dopo almeno 24 settimane di terapia (Lok A 2009). Le restanti LG considerate non forniscono definizioni di non risposta primaria ai NUC.

Risposta sub ottimale, incompleta o parziale

Tra tutte le LG esaminate da parte del gruppo di lavoro, questa definizione viene riportata solamente da parte delle LG Italiane ed europee (Carosi G 2010, in press, EASL 2009).

Le tempistiche di valutazione della risposta al NUC sono diverse: più brevi (24 settimane) per

farmaci come la telbivudina, ad elevata potenza, ma a bassa barriera genetica, maggiormente lunghi (48 settimane) per farmaci come entecavir, tenofovir dotati di elevata potenza e alta barriera genetica o (come adefovir) di alta barriera genetica ma lenta attività antivirale. Studi osservazionali hanno mostrato che il fattore predittivo di maggior rischio di sviluppare resistenze è la persistenza di viremia a 24 - 48 settimane, a seconda del farmaco utilizzato (EASL 2009; Lai C 2007; Hadziyannis 2005; Fattovich G 2008; Lok A 2009).

Breakthrough virologico

Quattro delle 5 LG esaminate definiscono il breakthrough virologico in modo sostanzialmente concorde, raccomandando convenzionalmente una rivalutazione della viremia a distanza di un mese (Liaw Y 2008; Carosi G 2010, in press; EASL 2009; Lok A 2009). Il *breakthrough* virologico usualmente precede il *breakthrough* biochimico, caratterizzato dal rialzo delle ALT. Poiché questo ultimo può associarsi ad un peggioramento del quadro clinico, è di fondamentale importanza che il paziente sia strettamente monitorato per individuare un eventuale innalzamento della viremia prima che si verifichi l'aumento delle transaminasi, e il conseguente peggioramento del quadro clinico.

Risposta virologica completa

Le linee guida statunitensi definiscono una risposta biochimica (ritorno delle ALT a valori normali) e virologica (HBV DNA non rilevabile mediante metodica *PCR assay*, e perdita dello HBeAg nei pazienti che erano inizialmente HBeAg positivi). La risposta completa al trattamento invece viene definita come una combinazione di risposta virologica, biochimica e scomparsa dello HBsAg (Lok A 2009).

Anche le linee guida asiatiche riportano una definizione analoga di risposta biochimica, distinguendo - nell'ambito della risposta virologica - una risposta sostenuta (HBV DNA < 2000 UI/ml (104 copie/ml) con sierconversione HBeAg, se applicabile, per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia) e una risposta completa (risposta virologica sostenuta e negativizzazione dello HBsAg) (Liaw Y 2008). Va notato comunque che in queste ultime linee guida il concetto di risposta alla terapia farmacologica è unico, senza distinzione tra IFN e NUC.

La definizione di risposta virologica completa, riferita specificamente alla terapia con NUC, viene formulata così come riportato nella raccomandazione (HBV-DNA non più rilevabile entro la 24^a (telbivudina) o 48^a (adefovir, entecavir, tenofovir) settimana dall'inizio del trattamento) solo da parte di 2 tra le 5 linee guida esaminate (EASL 2009; Carosi G 2010, in press). Anche in

questo caso, come osservato riguardo alla definizione di non risposta o risposta parziale, la tempistica di valutazione della risposta virologica varia a seconda del NUC utilizzato (HBV-DNA non più rilevabile entro la 24^o settimana nel caso sia utilizzata telbivudina o entro la 48^o settimana nel caso vengano utilizzati adefovir, entecavir o tenofovir).

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

Nella popolazione in trattamento con NUC seguita secondo la tempistica adottata per valutare la risposta alla terapia verrà determinata:

1. La percentuale complessiva di pazienti in cui si ha un fallimento della risposta terapeutica ai NUC per "Non risposta primaria", "Risposta subottimale" (o "incompleta" o "parziale") o un "*Breakthrough* virologico".
2. La percentuale di pazienti che hanno eseguito una valutazione dell'HBV DNA alla 12^o settimana e tra questi la percentuale dei pazienti con "Non risposta primaria".
3. La percentuale dei pazienti in terapia con a telbivudina valutati dopo 6 mesi, e di questi la percentuale con "risposta parziale".
4. La percentuale dei pazienti in terapia con entecavir, tenofovir o adefovir valutata dopo 12 mesi, e di questi la percentuale con "risposta parziale".
5. La percentuale dei pazienti con 2 valutazioni di HBV DNA nell'arco di 1 mese e di questi la percentuale con "*Breakthrough* virologico".

Quesito 9

In caso di non risposta primaria, risposta parziale o breakthrough quali sono le scelte terapeutiche raccomandate?

RACCOMANDAZIONI

In tutti i pazienti con non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico si raccomanda di verificare l'**adesione del paziente alla terapia** prima di decidere la strategia da adottare.

In tutti i pazienti con non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico è opportuno effettuare una **analisi genotipica delle resistenze**. La identificazione di eventuali mutazioni e delle conseguenti resistenze (semplici o multiple) ai NUC è determinante per guidare la successiva strategia terapeutica.

Il gruppo di lavoro auspica che a livello regionale la tipizzazione delle mutazioni venga eseguita con una tecnica standardizzata e con adeguati controlli di qualità.

In attesa di eseguire l'analisi genotipica delle resistenze la decisione su come proseguire la terapia con NUC sarà basata sulle caratteristiche del paziente e sulla sua storia farmacologica, considerando **alternative terapeutiche empiriche** (aggiungere un secondo NUC o sostituire il farmaco che si è dimostrato inefficace con un NUC diverso, privilegiando il farmaco più potente).

Tenendo presente che non ci sono evidenze che guidano la scelta del NUC, in caso di **associazione o sostituzione**, si raccomanda di evitare l'associazione di due nucleotidi o due nucleosidi e di sostituire un nucleotidico con un nucleosidico e viceversa.

In presenza di **non risposta primaria** in un paziente aderente al trattamento, si raccomanda di sostituire il farmaco precedentemente utilizzato con un altro NUC di classe diversa e con maggiore potenza tra le alternative disponibili.

In presenza di **non risposta parziale** in un paziente aderente al trattamento, le possibili strategie comprendono:

- sostituire il NUC dimostratosi inefficace con un altro NUC di classe diversa, con maggiore potenza tra le alternative disponibili e privo di resistenza crociata; oppure
- associare un secondo NUC, seguendo la regola generale enunciata precedentemente.

In caso di **breakthrough virologico** si raccomanda di aggiungere un secondo NUC al più presto, utilizzando un nucleotide se viene già utilizzato un nucleoside e viceversa, in attesa dei risultati dell'analisi genotipica.

Qualora siano disponibili i risultati della **analisi genotipica**, si raccomanda di effettuare la sostituzione o l'associazione di un secondo NUC considerando le resistenze attese per le diverse mutazioni genotipiche individuate (vedi dati fenotipici ricavati da studi in vitro presentati nella Tab. 2)

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Non risposta alla terapia con NUC: considerazioni generali

Nei pazienti con epatite B cronica non cirrotici, con risposta virologica e biochimica a lamivudina o adefovir stabile da almeno 3 anni, pur in assenza di specifiche evidenze, i membri del gruppo di lavoro, sulla base dell'esperienza clinica, concordano sulla opportunità di non modificare il trattamento in corso, raccomandando periodici controlli di follow up. Una e-

ventuale nuova strategia terapeutica verrà decisa alla comparsa di resistenze.

Non tutte le principali linee guida internazionali esaminate forniscono indicazioni riguardo al comportamento da adottare in caso di non risposta primaria o parziale.

Le indicazioni per una terapia di salvataggio delle LG italiane non distinguono le diverse situazioni di non risposta (primaria, non-completa, o breakthrough virologico), fornendo alcune raccomandazioni generali per una terapia empirica da iniziare in attesa dei test di analisi genotipica (Carosi G 2010, in press).

Tra le linee guida esaminate, quelle americana, europea e asiatica forniscono indicazioni di comportamento specificamente riferite alla condizione di *breakthrough* virologico, indicazioni che sono tuttavia non concordanti tra i diversi documenti.

In considerazione della scarsità di prove disponibili e dell'assenza o non concordanza delle linee guida nel fornire indicazioni sulle scelte terapeutiche in caso di resistenza durante terapia con NUC, il gruppo di lavoro ha concordato di assumere come riferimento le raccomandazioni delle LG italiane (Carosi G 2010, in press) ed europee (EASL 2009), in quanto, per le caratteristiche delle popolazioni a cui fanno riferimento, presentano una maggiore trasferibilità alla realtà clinica della nostra Regione.

Le raccomandazioni sull'utilizzo dei NUC in situazioni di non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico sono state elaborate dal gruppo di lavoro alla luce delle premesse sopra descritte e sulla base della esperienza clinica dei suoi componenti.

Il gruppo di lavoro considera opportuno eseguire in tutti i pazienti con non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico la analisi genotipica delle resistenze, indagine che può essere eseguita mediante:

- test di ibridizzazione inversa (metodo che identifica solo mutazioni già precedentemente conosciute associate a un determinato NUC;
- test di sequenziamento diretto (metodo che invece consente di studiare un segmento di genoma identificando tutte le mutazioni insorte in quella regione, sia note che non conosciute).

Dalla discussione del gruppo di lavoro relativamente a questo tema è emersa la percezione di una disomogeneità nelle modalità operative sopra descritte in diverse realtà della Regione Emilia Romagna. Il gruppo auspica pertanto che presto sia possibile standardizzarne l'esecuzione e garantirne adeguati controlli di qualità su tutto il territorio regionale.

Nel caso che i test genetici non siano disponibili, o in attesa dei loro risultati, la decisione su come proseguire la terapia con NUC sarà esclusivamente basata sulle caratteristiche del paziente e sulla sua storia farmacologica, considerando le seguenti possibili alternative terapeutiche empiriche:

- aggiungere un secondo NUC tenendo presente che non ci sono evidenze che guidino la scelta della molecola da associare. La regola empirica che viene abitualmente applicata è quella di non associare due nucleotidi o due nucleosidi per il possibile verificarsi di resistenze crociate.
- sostituire il farmaco che si è dimostrato inefficace. Anche in questo caso non ci sono evidenze per scegliere la molecola da sostit-

uire e la regola empirica che viene abitualmente applicata è quella di sostituire un nucleotidico con un nucleosidico e viceversa, privilegiando il farmaco più potente tra quelli disponibili.

Non risposta primaria

Come precedentemente affermato, le linee guida forniscono poche indicazioni non univoche riguardo alle scelte terapeutiche in caso di non risposta primaria alla terapia con NUC.

Il gruppo di lavoro raccomanda che, in presenza di non risposta primaria in un paziente aderente al trattamento, il farmaco precedentemente utilizzato sia sostituito con un altro NUC di classe diversa, privilegiando il più potente tra quelli disponibili (EASL 2009).

Quando siano disponibili i risultati dei test di analisi genotipica delle resistenze, il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare come guida nella scelta del NUC lo schema della tabella 2 basato sui dati fenotipici di studi condotti in vitro. (Zoulim F 2009).

Non risposta parziale

Come precedentemente affermato, le linee guida forniscono poche indicazioni non univoche riguardo alle scelte terapeutiche in caso di risposta parziale alla terapia con NUC.

Nel consigliare le strategie terapeutiche da adottare in caso di insuccesso di terapia con NUC, le linee guida italiane (Carosi G 2010, in press) non distinguono tra le varie possibilità di non risposta, fornendo indicazioni generali.

Le LG europee invece, pur distinguendo uno scenario clinico di non risposta parziale, forniscono alcune raccomandazioni più specifiche che tuttavia lasciano ampi margini discrezionali:

- in pazienti trattati con lamivudina, adefovir o telbivudina in cui si abbia una risposta parziale dopo 24 settimane
 - passare a un farmaco più potente (entecavir o tenofovir) mantenendo la scelta alternativa di classe (nucleosidici/nucleotidici)
 - oppure*
 - associare un farmaco più potente che non crei una resistenza crociata (associare tenofovir a lamivudina o telbivudina, oppure associare entecavir ad adefovir).
- in pazienti trattati con entecavir o tenofovir in cui si abbia una risposta parziale dopo 48 settimane, alcuni esperti suggeriscono di associare l'altro farmaco, tra i due, non utilizzato per prevenire resistenze a lungo termine. Non è tuttavia nota la sicurezza a lungo termine di questa associazione, e il panel che ha prodotto la linea guida esprime quest'ultima raccomandazione con forza debole (EASL 2009).

In considerazione della discordanza tra quanto

raccomandato in linee guida diverse, e a fronte della scarsità di conoscenze riguardo alla efficacia e sicurezza di alcune possibili scelte terapeutiche raccomandate, il gruppo di lavoro ha concordato di non indicare una strategia specifica in caso di non risposta parziale, lasciando al clinico, sulla base della propria esperienza e delle caratteristiche del singolo paziente la possibilità di seguire una strategia di associazione o di sostituzione tra NUC.

Il gruppo di lavoro ribadisce inoltre l'opportunità di eseguire l'analisi genotipica delle resistenze, in particolare in condizioni come la non risposta parziale, che - a differenza della non risposta primaria e soprattutto del breakthrough virologico - lascia al clinico un maggior margine di tempo per decidere strategie terapeutiche alternative.

Breakthrough virologico

Come già detto in precedenza, il *breakthrough* virologico in un paziente aderente alla terapia è legato allo sviluppo di resistenze, e va identificato al più presto, prima che si instauri il *breakthrough* clinico (EASL 2009).

Delle 5 LG esaminate, le 4 (asiatiche, italiane, europee e americane) che definiscono il *breakthrough* virologico esprimono raccomandazioni parzialmente discordanti sulle scelte terapeutiche. Il documento di consenso del NIH non indica raccomandazioni su questo aspetto.

La strategia empirica comunemente utilizzata nella pratica clinica in caso di *breakthrough* virologico è l'aggiunta di un secondo NUC al più presto, scegliendo un nucleotide se viene già utilizzato un nucleoside e viceversa, in attesa dei risultati della analisi genotipica (EASL 2009; Carosi G 2010, in press).

Sulla base delle conoscenze ad oggi disponibili non è possibile individuare criteri univoci di scelta del NUC da associare. Quando siano disponibili i risultati dei test di analisi genotipica delle resistenze, il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare come guida nella scelta del NUC lo schema della Tab. 3 basato sui dati fenotipici di studi in vitro (Zoulim F 2009).

Una volta in possesso dei risultati dell'analisi genotipica delle resistenze, nella scelta del NUC da utilizzare si dovrà inoltre tenere conto delle seguenti considerazioni (Zoulim F 2009):

In caso di resistenza a:

- **Lamivudina** le principali linee guida (EASL 2009; Carosi G 2010, in press; Lok 2009) suggeriscono di aggiungere tenofovir, tenendo presente che
 - se la mutazione è M204V/I, sia adefovir che tenofovir sono efficaci, mentre telbivudina non è efficace ed entecavir lo è solo a dosaggi elevati, per cui questi ultimi due farmaci non devono essere utiliz-

zati;

- se la mutazione è A181T/V, entecavir è efficace (tre mutazioni necessarie per indurre resistenza), tenofovir è probabilmente meno efficace, mentre telbivudina e adefovir non sono efficaci.

- **Adefovir** sostituire con tenofovir aggiungendo un secondo farmaco privo di cross-resistenza;

- se la mutazione è N236T, aggiungere lamivudina, telbivudina o entecavir;

- se la mutazione è A181T/V, aggiungere entecavir (la tollerabilità della combinazione tenofovir /entecavir non è nota); lamivudina e telbivudina non sono efficaci; tenofovir è probabilmente efficace parzialmente in assenza di mutazione N236T associata, ma minimamente efficace in presenza di entrambe le mutazioni di resistenza (A181T/V e N236T).

- **Telbivudina** aggiungere tenofovir (la sicurezza a lungo termine di questa combinazione non è nota).

- **Entecavir** aggiungere tenofovir (la sicurezza a lungo termine di questa combinazione non è nota); sia tenofovir che adefovir sono efficaci.

- **Tenofovir** (resistenze non descritte finora): potrebbero essere aggiunti entecavir, telbivudina o lamivudina.

Tabella 3. Profili di resistenza indotti da singole mutazioni virali osservate in corso di terapia con i vari NUC (dati fenotipici ricavati da studi in vitro).

Variante di HBV	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Wild type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S*	S
A181T/V	I/R	R	S	R	I**
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V	R	R	I	S	S
L180M+M204V/I± I169T± V173L± M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V+ T184G+S202I/G	R	R	R	S	S

S = sensibile;

R = resistente;

I = sensibilità intermedia/ridotta

*se VL < 2x10⁵ U/ml

** minimo effetto se presente anche N236T

LAM = Lamivudina

LdT = Telbivudina

ETV = Entecavir

ADV = Adefovir

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

In tutti i pazienti in terapia con NUC verrà valutata:

1. La percentuale di casi di fallimento della risposta terapeutica ai NUC ("non risposta primaria", "risposta subottimale" o "*breakthrough* virologico") che eseguono analisi genotipica delle resistenze.
2. La percentuale dei casi di non risposta primaria alla terapia con NUC nei quali un NUC nucleosidico viene sostituito con un NUC nucleotidico e viceversa.
3. Percentuale dei casi di "non risposta primaria" in cui la terapia viene continuata senza modifiche dopo il terzo mese dall'inizio della terapia .
4. La percentuale dei casi di risposta subottimale" o "*breakthrough* virologico alla terapia con NUC nei quali un NUC nucleosidico viene sostituito con un NUC nucleotidico o viceversa. La percentuale dei casi di "risposta subottimale" o "*breakthrough* virologico" alla terapia con NUC nei quali un NUC nucleosidico viene associato con un NUC nucleotidico o viceversa.

Quesito 10 Per quanto tempo va continuata la terapia con NUC nei pazienti affetti da epatite cronica B?

RACCOMANDAZIONI

Nei soggetti con epatite cronica HBeAg positiva la terapia con NUC dovrebbe essere sospesa 48 settimane dopo negativizzazione di HBV DNA (determinato con *PCR real time*) e sierconversione ad anti-HBe.

La sospensione della terapia non va considerata qualora, nonostante la sierconversione ad anti-HBe, persista viremia residua.

Nei soggetti con epatite cronica HBeAg negativa il trattamento dovrebbe essere continuato fino ad ottenere l'eliminazione di HBsAg e la sierconversione ad anti-HBs.

Nei soggetti cirrotici, sia HBeAg positivi che negativi, la sospensione del trattamento può essere considerata solo dopo una stabile sierconversione ad anti-HBs.

Nei soggetti con cirrosi scompensata o trapiantato di fegato con recidiva di epatite B il trattamento è raccomandato per tutta la vita.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Le evidenze ad oggi disponibili sulle durate ottimali dei trattamenti con NUC sono legate a studi a breve termine e su piccoli campioni di pazienti; inoltre le coorti osservate a 3 anni presentano un *bias* di selezione in quanto hanno progressivamente selezionato esclusivamente i pazienti *responder*.

Tutte 5 le linee guida considerate dal gruppo di lavoro esprimono raccomandazioni a proposito della durata del trattamento con NUC, distinguendo generalmente i comportamenti da adottare in pazienti HBeAg positivi e HBeAg negativi.

Nei pazienti HBeAg positivi la sospensione della terapia con NUC è subordinata all'ottenimento della sierconversione ad anti-Hbe e della non-rilevabilità di HBV DNA (EASL 2009) in due occasioni separate a distanza di 6 mesi (Liaw 2008; Lok A 2009) o 12 mesi (Sorrell M 2009; Carosi 2010, in press).

A proposito dei pazienti HBeAg negativi le linee guida danno indicazioni diverse: quelle europee (EASL 2009) raccomandano di proseguire indefinitamente la terapia in ogni caso, mentre le linee guida statunitensi (Lok A 2009) considerano la possibilità di scomparsa dello HBsAg come motivo di interruzione della terapia. Le

linee guida Asiatiche invece suggeriscono di sospendere la terapia se lo HBV DNA risulta non determinabile in tre determinazioni a distanza di 6 mesi (Sorrell M 2009). Nelle linee guida NIH non viene fatta menzione dei pazienti HBeAg negativi.

Tutte e 5 le linee guida considerate concordano nel mantenimento di una terapia con NUC di durata indefinita nei pazienti con cirrosi, indipendentemente dalla condizione di HBeAg positività o negatività e dalla eventuale sierconversione ad anti-Hbe in pazienti HBeAg positivi. La linee guida statunitensi limitano questa raccomandazione ai pazienti con cirrosi scompensata (Lok A 2009).

Sulla base delle evidenze disponibili, di quanto raccomandato da parte delle principali linee guida internazionali e della propria esperienza clinica il gruppo di lavoro concorda sulle raccomandazioni sopra esposte.

Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

In tutti i pazienti in terapia con NUC verrà valutata:

1. La percentuale dei pazienti in cui la terapia con NUC viene sospesa.

Quesito 11 Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diverse tipologie di studi, quali ad esempio:

- studi per precisare il ruolo della quantificazione dello HBsAg nel monitoraggio della malattia
- studi per definire il ruolo del genotipo virale nella scelta della strategia terapeutica e nella efficacia della risposta clinica
- studi per l'identificazione di profili viro-immunologici che consentano di definire criteri di sospensione della terapia con NUC
- studi per valutare l'impatto reale delle terapie farmacologiche attualmente disponibili su un'ampia casistica tratta dalla pratica clinica
- studi per valutare l'efficacia delle associazioni tra NUC e Peg-IFN, sia in pazienti che non hanno ancora effettuato alcuna terapia farmacologica, sia nei casi di fallimento terapeutico con Peg-IFN o NUC
- studi per valutare l'efficacia di un ri-trattamento con Peg-IFN nei pazienti che mostrano una ripresa della malattia dopo completamento di un ciclo terapeutico completo con Peg-IFN.

BIBLIOGRAFIA

- Bedossa P, Poynard T. French METAVIR Co-operative Study Group "An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C". *Hepatology* 1996;24:289-293
- Buster E, Flink H, Cakaloglu Y, Simon , Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg Loss After Long-term Follow-up of HBeAg-Positive Patients Treated With Peginterferon alfa-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467
- Carosi G, Rizzetto M Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian Workshop. 2010, in press
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology* 2008;22:1031-48
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2009;8:7-12
- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42
- 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
- Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Am J Gastroenterol* 1998;93:896-900
- Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90
- Fontana RJ, Side effects of long-Term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S185-S195
- Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw-Hill 2001
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea P, DeGroote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:133-9
- Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G et al. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3020-2
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1315-41
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang et al.; Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95
- Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. for the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2:263-83
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for

patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31

- Lok A, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany M, Pawlotsky JM, et al. and the Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management. *Hepatology* 2007;46:254-65
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2
- Marcellin P, Bonino F, Lau G, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T et al. and Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained Response of Hepatitis B e Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment with Peginterferon Alfa-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169-79
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55
- Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405-15
- Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-82
- Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150:104-10
- Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 3:S25-9
- Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92
- Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103
- Yang Y, Zhao W, Zhong Y, Xia H, Shen L, Zhang Li N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 2009;6:265-71
- Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 51;2009:11-20
- Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-608

Allegato 1

NUC registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B

Indicazioni registrate degli analoghi **nucleotidici** inibitori della trascrittasi inversa

molecola	nome commerciale	formulazioni	indicazioni registrate (riportate testualmente)
Tenofovir	Viread®	cp da 245mg	Infezione da epatite B: tenofovir è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B in adulti con malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi. Queste indicazioni si basano sui risultati istologici, virologici, biochimici e sierologici ottenuti principalmente in adulti non pretrattati con nucleosidi con epatite cronica B HBeAg positiva e HBeAg negativa con funzionalità epatica compensata.
Adefovir	Hepsera®	cp da 10 mg	Trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con: - epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica. - epatopatia scompensata

Indicazioni registrate degli analoghi **nucleosidici** inibitori della trascrittasi inversa:

molecola	nome commerciale	formulazioni	indicazioni registrate (riportate testualmente)
Entecavir	Baraclude®	cp da 0,5 mg - 1 mg soluzione per os da 0,05mg	Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi. Questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti mai trattati prima con nucleosidici con infezione da virus dell'epatite B HBeAg positivi e HBeAg negativi.
Telbivudina	Subivo®	cp da 600 mg	Trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
Lamivudina	Zeffix®	cp da 100mg soluzione per os da 5 mg/ml	Trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con: malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. Malattia epatica scompensata

