

## Recenti progressi nel trattamento dell'epatite acuta HCV-correlata

Emilio Palumbo

**Summary.** *Recent advances in the treatment of the acute hepatitis C.*

Acute hepatitis C is characterized by a frequent evolution in chronic form (70-85% of cases). The recent literature evidences that Peg-interferon alpha-2b is efficacy for the treatment of acute hepatitis C (90% of sustained response). Treatment, independently by HCV genotype and baseline viral load, must be prolonged for three months and it must be started into three months by onset.

**Key words.** Acute hepatitis C, Peg-interferon alpha-2b.

L'epatite acuta HCV-correlata si caratterizza per due aspetti essenziali, rappresentati dalla elevata tendenza alla cronicizzazione e dalla difficoltà nella diagnosi. I numerosi studi presenti in letteratura sulla storia naturale dell'infezione da HCV hanno tutti evidenziato come la forma acuta in assenza di un trattamento efficace tende alla cronicizzazione nel 70-85% dei casi, mentre l'epatite cronica evolve in cirrosi nel 25-30% dei casi ed in epatocarcinoma nel 10%. Questi dati, nel corso degli anni, hanno ovviamente aumentato l'interesse del mondo scientifico nei confronti della malattia e si sono indirizzati in particolare nella ricerca di un farmaco antivirale efficace nel determinare la completa clearance del virus, evitando così la progressione dell'infezione nella forma cronica, difficilmente responsiva, in particolare per i genotipi 1 e 4, alla attuale terapia di elezione, rappresentata dall'associazione di interferone pegilato (Peg-IFN) e ribavirina. Il maggior limite che molti di questi studi hanno dovuto affrontare riguarda la difficoltà nel reperire un numero significativo di soggetti con diagnosi di epatite acuta da HCV. Infatti, questa malattia nella maggior parte dei casi (65-85%) decorre in forma assolutamente asintomatica e solo raramente si manifesta con una sintomatologia aspecifica (astenia, malessere generale) e/o ittero sclero-cutaneo. Quasi sempre, quindi, la diagnosi è occasionale in seguito al riscontro di marcata ipertransaminasemia (almeno otto volte i valori normali) in soggetti che hanno eseguito esami ematochimici di routine o per altre patologie. Solo negli ultimi anni, in considerazione del crescente interesse per tale patologia, si è cercato di aumentare il numero delle diagnosi sottoponendo i soggetti a rischio (tossicodipendenti per via endovenosa, pazienti sottoposti a manovre invasive come broncoscopia e colonscopia, etc.) a periodici controlli delle transaminasi per evidenziarne eventuali alterazioni.

Nell'affrontare il tema del trattamento dell'epatite acuta C, i vari studi presenti in letteratura hanno cercato di rispondere fondamentalmente a tre domande: con quale farmaco/i trattare? Per quanto tempo prolungare il trattamento? Quando iniziare la terapia rispetto all'onset, ovvero al primo riscontro di ipertransaminasemia e positività dell'HCV RNA sierico?

Uno dei primi studi che ha cercato di dare delle risposte a queste domande è quello di Santantonio et al, in cui 16 pazienti affetti da epatite acuta da HCV sono stati trattati con Peg-Interferon alfa-2b 1,5 mcg/kg sottocute una volta la settimana per un periodo di 6 mesi.

La terapia è stata iniziata 12 settimane dopo l'onset. Alla fine del trattamento, 15/16 pazienti presentavano HCV RNA sierico negativo (determinato in PCR Real Time, sensibilità <50 IU/ml), mentre 14/16 presentavano transaminasi normali. Dopo 6 mesi di follow-up, 15/16 (94%) pazienti presentavano una risposta completa con normalizzazione delle transaminasi ed HCV RNA non determinabile.<sup>1</sup> Il trattamento in questo studio è stato iniziato dopo 3 mesi dall'onset poiché in letteratura è stato ampiamente dimostrato come, nei soggetti affetti da epatite acuta C che guariscono spontaneamente, la clearance del virus si ottiene entro 3 mesi dall'onset, per cui questo periodo di tempo permette di individuare quei soggetti spontaneamente in grado di risolvere la forma acuta, senza cronicizzare.

Altri studi presenti in letteratura che hanno utilizzato gli stessi criteri di trattamento hanno anche essi evidenziato elevate percentuali di risposta sostenuta. Tra questi si possono citare gli studi di Scott et al, in cui sono stati trattati 6 pazienti con risposta sostenuta in 5/6 (83,3%), o quello di Weigand et al, il più rilevante per numero di soggetti trattati (65 pazienti completamente aderenti al trattamento) con una percentuale di risposta sostenuta del 94%.<sup>2,3</sup> In tutti questi studi il trattamento è stato generalmente ben tollerato con basse percentuali di drop-out. Un dato importante che emerge da questi studi riguarda la non correlazione fra la risposta alla terapia ed il genotipo di HCV e la carica virale all'inizio della terapia. Questo dato è importante perché rappresenta una fondamentale differenza rispetto al trattamento dell'epatite cronica che, oltre ad essere effettuato con terapia di combinazione (Peg-interferone + ribavirina), prevede una percentuale di risposta dipendente dal genotipo (peggiore nei genotipi 1 e 4) e dalla carica virale al baseline.

Un ulteriore studio che ha permesso di ottenere informazioni aggiuntive in riguardo al trattamento dell'epatite acuta C è quello di Kamal et al., in cui ben 129 pazienti affetti da epatite acuta C sono stati suddivisi in tre gruppi, tutti composti da 43 soggetti. Tutti i pazienti sono stati trattati con Peg-interferon, ma in confronto agli studi precedentemente citati veniva modificata la durata del trattamento (tre mesi) e il periodo che intercorreva tra l'inizio della terapia e l'onset (8 settimane per il gruppo A, 12 per il B e 20 per il gruppo C). Le percentuali di risposta sostenuta sono state rispettivamente del 95%, 92% e 76%.<sup>4</sup> L'importanza di questo studio sta nell'aver dimostrato che anche un trattamento meno prolungato, della durata di soli 3 mesi, determina percentuali di risposta sostenuta sovrapponibili a quelle del trattamento prolungato per 6 mesi, a patto però che la terapia venga iniziata entro i tre mesi dall'onset, poiché un ritardo a 20 settimane dal primo riscontro di positività dell'HCV RNA sierico determina una brusca riduzione della percentuale di risposta sostenuta.

Uno studio italiano (Cariti et al) ha dimostrato l'efficacia del trattamento della durata di 3 mesi, evidenziando una percentuale di risposta sostenuta del 100%, anche se in questo lavoro dei 10 pazienti iniziali solo 5 furono valutati alla fine del follow-up.<sup>5</sup>

Un dato interessante di questo lavoro riguarda la precocità dell'inizio del trattamento (8-30 giorni dall'onset), dimostrando che un inizio molto precoce della terapia, pur non permettendo di individuare i soggetti che guariscono spontaneamente, determina anche esso una elevata percentuale di risposta sostenuta.

In conclusione, quindi, la recente letteratura evidenzia come il Peg-interferon sia un farmaco altamente efficace nel determinare la guarigione in pazienti affetti da epatite acuta da HCV. Il trattamento, indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale al baseline, deve essere protratto per tre mesi e deve essere iniziato entro i tre mesi dall'onset.

## Bibliografia

1. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of Peg-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005; 42: 329-33.
2. Scotti G, Palumbo E, Fazio V, Cibelli DC, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alfa-2b treatment for patients affected by acute hepatitis C: presentation of six case reports. *Infection* 2005; 33: 30-2.
3. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43: 250-6.
4. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peg-interferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virological response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8.
5. Cariti G, Quaglia S, Meoli I, Veronese L, Audagnotto S, De Blasi T, et al. Is a 3-month course of treatment with Peg-interferon effective in acute HCV hepatitis? *J Biol Homeost Agents* 2003; 17: 188-90.

## Recenti progressi nel trattamento dell'epatite cronica HBV-correlata: efficacia e tollerabilità di adefovir dipivoxil

Emilio Palumbo

**Summary.** *Recent advances in the treatment of the hepatitis HBV-related. Effectiveness and tolerability of adefovir dipivoxil.*

Adefovir dipivoxil is an analogue nucleotide recently approved for the treatment of chronic hepatitis HBV-related. Some recent studies have evidenced that treatment with 10 mg/die orally with adefovir dipivoxil is efficacy and well tolerate in patients with chronic hepatitis B, both HBeAg-positive and anti-HBe-positive, with LAM-resistance. Also, adefovir dipivoxil effectively suppresses lamivudine-resistant HBV in patients with chronic hepatitis B after liver transplantation, compensated or decompensated liver disease and co-infection with HIV. Other studies are needed to evaluate the efficacy of prolonged treatment in relation to emerge of adefovir-resistant HBV mutants.

**Key words.** Adefovir dipivoxil, chronic hepatitis HBV-related.

Adefovir dipivoxil (ADV) è un farmaco recentemente approvato per il trattamento dell'epatite cronica HBV-correlata, sia nella forma HBeAg positiva che in quella anti-HBe positiva. ADV rappresenta il pro-farmaco di adefovir, un analogo nucleotidico dell'adenosina monofosfato. *In vivo*, ADV viene convertito ad adefovir e successivamente tramite una doppia fosforilazio-

ne ad adefovir difosfato, un metabolita attiva intracellulare capace di interagire con l'HBV polimerasi e di inibire la replicazione del genoma di HBV, agendo come inibitore competitivo e terminatore di catena. Diversi recenti studi presenti in letteratura hanno dimostrato come ADV sia capace di inibire la replicazione di HBV non solo in soggetti affetti da epatite cronica, che hanno sviluppato resistenza alla lamivudina (LAM), ma anche in pazienti affetti da cirrosi epatica compensata e scompensata, sottoposti a trapianto epatico e confetti con HIV.

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di ADV in soggetti affetti da epatite cronica HBeAg-positiva. Uno dei primi studi risale al 2003 (Marcellin P et al.) in cui 515 soggetti, tutti resistenti alla LAM, sono stati randomizzati e sottoposti al trattamento con ADV per via orale al dosaggio di 10 mg/die (172 pazienti), ADV al dosaggio di 30 mg/die (173 pazienti) o placebo (i restanti 170). Lo scopo dello studio era quello di valutare, dopo 48 settimane di trattamento le percentuali di risposta biochimica (transaminasi normali), virologica (HBV DNA sierico, determinato in PCR con sensibilità > 400 copie/ml, negativo) ed istologica (riduzione di almeno due punti dell'indice di Knodell). La normalizzazione della transaminasi è stata evidenziata nel 48% dei pazienti trattati con 10 mg/die, nel 55% di quelli trattati con 30 mg/die e nel 16% dei soggetti trattati con placebo, mentre la risposta virologica è stata riscontrata rispettivamente nel 21%, 39% e 0%. Il miglioramento istologico è stato riscontrato nel 53% dei soggetti trattati con 10 mg/die, nel 59% di quelli trattati con 30 mg/die e nel 25% dei placebo, mentre la sierconversione di HBeAg è stata riscontrata rispettivamente nel 12%, 14% e 6%<sup>1</sup>. Questo studio è stato quindi il primo a dimostrare l'elevata efficacia in termine di risposta alla fine della terapia di ADV nei soggetti HBeAg positiva, senza una significativa differenza tra i due dosaggi utilizzati. Dal punto di vista della tollerabilità, mentre i soggetti trattati con 10 mg/die non hanno mostrato alcun evento avverso, tra i pazienti trattati con 30 mg/die si è verificata una elevata percentuale (30%) di alterazione della creatinina, a dimostrazione del danno renale che il farmaco ad elevati dosaggi può provocare. In un altro studio cinese, recentemente pubblicato, sono stati trattati 480 soggetti HBeAg-positivi con ADV al dosaggio di 10 mg/die. Dopo 52 settimane di trattamento, ben il 78,6% dei pazienti presentava una risposta completa (normalizzazione delle transaminasi ed HBV DNA sierico negativo) e l'8% ha presentato sierconversione dell'HBeAg<sup>2</sup>. Non sono stati rilevati eventi avversi. In entrambi questi studi non è stato possibile valutare la risposta alla sospensione della terapia, poiché i pazienti proseguivano il trattamento, e non sono stati identificati casi di resistenza ad ADV. Uno studio del 2004 (Peters MG et al) ha, invece, valutato, sempre in soggetti affetti da epatite cronica HBeAg-positiva, l'efficacia di ADV in monoterapia verso la combinazione ADV + LAM. 37 soggetti, tutti resistenti alla LAM, sono stati randomizzati e 19 sono stati trattati con ADV a 10 mg/die e 18 con ADV 10 mg/die e LAM 100 mg/die. Dopo 48 settimane di terapia, la risposta completa fu osservata rispettivamente nel 53% e 47% dei casi, evidenziando quindi come la combinazione con LAM non incrementa l'efficacia della terapia<sup>3</sup>.

Tra gli studi che hanno, invece, valutato l'efficacia di ADV nei soggetti affetti da epatite cronica anti-HBe-positiva, il più significativo è certamente quello di Hadziyannis SJ et al, in cui 123 soggetti sono stati trattati con ADV 10 mg/die e 62 con placebo.

Dopo 144 settimane di trattamento, il 51% dei soggetti trattati con ADV presentavano HBV DNA sierico, sempre determinato in PCR con sensibilità > 400 copie/ml, negativo ed il 72% transaminasi nella norma, mentre tra i pazienti trattati con placebo nessuno mostrava risposta virologica e solo il 29% biochimica. Nessun caso di nefrotossicità di ADV è stato riscontrato. In questo studio è stata anche valutata l'insorgenza di mutanti ad ADV (rtN236T e rtA181V), nel 3% dei casi a 96 settimane e nel 5,9% dopo 144 settimane di terapia<sup>4</sup>.

ADV al dosaggio di 10 mg/die può essere utilizzato con efficacia anche nel trattamento di soggetti affetti da cirrosi epatica scompensata in attesa di trapianto epatico o con ricomparsa di infezione da HBV dopo trapianto epatico. In uno studio recente 324 soggetti affetti da affetti da cirrosi HBV-correlata, tutti resistenti alla LAM, sono stati trattati nel periodo pre-trapianto (128 soggetti) e nel post-trapianto (196) per un periodo massimo di 72 settimane (pre-trapianto) e 129 settimane (post-trapianto). Una completa risposta biochimica alla fine del trattamento fu osservata rispettivamente nel 76% e 49% dei casi, mentre, in entrambi i gruppi, fu evidenziata una riduzione dei livelli di HBV DNA sierico di circa 4 log<sub>10</sub>. La percentuale di eventi avversi correlati al farmaco (nefrotossicità) risultò molto bassa in entrambi i gruppi (5% e 6% rispettivamente). Un totale di 42 soggetti (11%) morirono (24 nel gruppo dei soggetti in attesa di trapianto e 18 tra i pazienti già trapiantati) e la morte era correlata alle complicanze della cirrosi epatica scompensata (rottura varici esofagee, encefalopatia porto-sistemica etc.) o alle complicanze, particolarmente infettive, del trapianto<sup>5</sup>.

ADV sembrerebbe essere efficace anche nel trattamento dei soggetti con co-infezione HBV/HIV. In uno studio recente, infatti, 35 pazienti co-infetti, che avevano già sviluppato resistenza alla LAM, sono stati trattati con ADV a 10 mg/die in aggiunta a LAM 150 mg due volte al giorno. Dopo 48 settimane di terapia, è stata osservata una riduzione di 4 log<sub>10</sub> rispetto al basale dei valori di HBV DNA sierico, una sieroconversione ad anti-HBe in due soggetti ed un significativo miglioramento del quadro istologico in 15 soggetti. Non è stata, inoltre, evidenziata la comparsa di mutanti per ADV. La terapia è

stata ben tollerata e non sono state riscontrate significative alterazioni nei valori di CD4 ed HIV RNA<sup>6</sup>.

In conclusione, la revisione della letteratura permette di osservare come ADV al dosaggio di 10 mg/die sia efficace e ben tollerato nel trattamento di soggetti affetti da epatite cronica HBV-correlata, sia HBeAg-positivi che anti-HBe-positivi, resistenti alla LAM, oltre che nella gestione terapeutica di pazienti particolarmente "difficili" come quelli affetti da cirrosi epatica scompensata, nelle re-infezioni post-trapianto e nei casi di co-infezione HIV/HBV. Ulteriori studi saranno necessari per meglio valutare l'efficacia del trattamento a lungo termine in relazione alla possibile comparsa di mutanti, per ora riscontrati in una bassa percentuale di casi.

## Bibliografia

1. Marcelin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil 437 study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
2. Zeng M, Mao Y, Yao G, Wang H, Hou J, Wang Y, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 108-16.
3. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.
4. Hadziyannis SJ, Tassopoulos N, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil 438 study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7.
5. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Behalf of the adefovir dipivoxil study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1353-5.
6. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P. Safety and efficacy of long-term adefovir dipivoxil (ADV) for lamivudine-resistant (LAM-R) HBV in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002; 36(suppl 1): 138.