



ISSN 0392 - 4203

Vol. 79 – Quaderno 5 / 2008

PUBLISHED FOUR-MONTHLY BY MATTIOLI 1885

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

Entecavir



Now free on-line
www.actabiomedica.it

Listed in: Index Medicus / Medline, Excerpta Medica / Embase

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Cesare Bordi - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Giulio Bevilacqua - Parma, Italy

Roberto Bolognesi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Giorgio Cocconi - Parma, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Francesco Di Mario - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Carlo Maggini - Parma, Italy

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Dario Olivieri - Parma, Italy

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Antonio Pezzarossa - Parma, Italy

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Vittorio Rizzoli - Parma, Italy

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Giovanni Soncini - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Maurizio Tonato - Perugia, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Raffaele Viridis - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Maurizio Zompatori - Parma, Italy

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Natalie Cerioli
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Via Don Tincati Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
contact@actabiomedica.it

PUBLISHER

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
E-mail: edit@mattioli1885.com

Acta BioMedica is the official Journal of the Society of Medicine and Natural Sciences of Parma. The Journal publishes Original Articles, Commentaries, Review Articles, Case Reports of experimental and general medicine. The manuscript must be sent by e-mail to:

submission@actabiomedica.it

The Editorial Office will forward the text to the Editor-in-Chief, Prof. Maurizio Vanelli (University of Parma).

For any information please refer to:

Acta BioMedica – Editorial Office

Dr. Natalie Cerioli

Mattioli 1885 S.p.A.

Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR) – Italy

E-mail: contact@actabiomedica.it - Fax: 0039-(0)524-84751

The Journal does not hold itself responsible for statements made by contributors or for loss or damage of mailed manuscripts. They should be accompanied by an undertaking that they are submitted to this Journal only. Papers must be submitted in English. Papers are accepted on the understanding that they may be subject to editorial revision.

All Original Articles are subject to review and authors are urged to be brief. Long papers with many tables and figures may require shortening if they are to be accepted for publication. All manuscripts should include a total text word count and an abstract word count on the cover page. Total text word count does not include title page, figure legends, references, or tables. Only under exceptional circumstances will Original Articles longer than 5500 words be considered, and under no circumstances will abstracts greater than 250 words be published. Editorials and Reviews are normally invited contributions but suitable papers may be submitted to the Editor for consideration for this purpose. The presentation of Case Reports should be as short as possible. Reports of co-existence of two diseases or conditions without proof of causal relationship are discouraged. Letters to the Editor should not exceed 600 words of text, one figure or table and up to six references. Because space limitation, publication of submitted Letters will depend on priority rating.

TITLE PAGE must contain:

- a concise informative title
- author(s) names
- department or institution where work was done
- name and address of author to whom correspondence about the manuscript and request for reprints should be referred, as well as fax, E-mail and telephone number
- a running title of no more than 40 characters.

Be certain to list the FAX number and E-mail of the corresponding author on the title page. **All correspondence will be by E-mail only.**

MANUSCRIPT should be typed in 12-point type and double spacing should be used throughout. It should carry an abstract of not more than 250 words including 4 paragraphs labeled: Background and aim of the work, Methods, Results, and Conclusions. Below the abstract provide 3-10 key words that will assist indexers in cross-indexing the article. Paragraphs to be set in a smaller type should be marked with an “s” (small) in the left hand margin. Avoid footnotes; when essential they are numbered consecutively and typed at the foot of the appropriate page.

ILLUSTRATIONS. It is the authors' responsibility to obtain permission (from the author and copyright holder) to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications. Photographs and graphics should be sent as high resolution files: not less than 300 d.p.i. and with a base of the same size as a column of the Journal (8 cm). A letter of permission must accompany all photographs when there is a possibility of identification. Authors will pay for colour illustrations. Present rate for a full page colour illustration is about \$ 600-1200.

Final quotation will be given by the publisher. Legends should be typed on a separate “word” document.

TABLES should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate document, together with a brief caption. We do not welcome large tables of unanalysed data.

REFERENCES should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text. The list of references should be typed in numerical order and indicate: authors' names (all authors when six or less; when seven or more list only the first three and add “et al.”); article title, name of the Journal (abbreviated as in Index Medicus), publication year, volume and first and last page numbers. Example:

Rizzato G, Marazzini L. Thoracoabdominal mechanics in elderly men. *J Appl Physiol* 1970; 28: 457-60.

If the reference is concerning a book, give authors' names, full title, name and address of publisher and publication year. Personal communications should not be included in the references, but may be cited in the text in parentheses.

COPYRIGHT. Please include a signed release of copyright to ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA with your text. Include the title of the article being submitted, as well as the date. Include the signature of coauthors.

The corresponding author must certify that the submitted manuscript is an original article and that he is able to prove this originality if required from the Referees. Without this declaration the manuscript will not be considered.

GALLEY PROOF. Unless indicated otherwise, galley proofs are sent to the first author and should be returned without delay. Alterations to galley proofs, other than those due to printer's error, are charged to the author. Accepted and rejected manuscripts are retained for six months after publication or rejection, then destroyed.

REPRINTS. Reprints are available at cost if they are ordered when the proof is returned. Order form and a price list are sent with the galley proofs; payment must be made with the order.

NOTICE TO SUBSCRIBERS

ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA is published four-monthly. Individual annual subscription for 2008 is 20,00 Euro in Italy, 30,00 Euro in Europe, 40,00 Euro outside Europe. Institutional subscription is 40,00 Euro in Europe, 50,00 Euro outside Europe. The publisher accepts no responsibility for replacing Journal issues unless notified of non-receipt within 5 months of issue date. Payment should be made to the publisher: Mattioli 1885 SpA, Via Coduro 1/b, 43036 Fidenza (PR), Italy, Tel. 0039-(0)524-84547, Fax 0039-(0)524-84751, E-mail: subscribe@mattioli1885.com

COPYRIGHT

© 2008 ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA. All rights reserved. Accepted papers become the permanent property of ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA and no part may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without the prior permission of both the author and the publisher.

Editor-in-Chief: M. Vanelli

Finito di stampare: Dicembre 2008

Registrazione del Tribunale di Parma n° 253 del 21/7/1955



Mattioli 1885

spa - via Don Tincati, Loc. Vaio
43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/84547
fax 0524/84751
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Presidente

Paolo Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Vice Presidente e Direttore Scientifico

Federico Cioni

Editing Staff

Valeria Ceci

Natalie Cerioli

Cecilia Mutti

Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

Vice Presidente e Direttore Sviluppo

Massimo Radaelli

Direttore Generale e del Personale

Antonio Messa

Marketing Manager

Luca Ranzato

Segreteria Marketing

Martine Brusini

Responsabile Distribuzione

Massimiliano Franzoni

Responsabile Area ECM

Simone Agnello



EXECUTIVE COMMITTEE OF
THE SOCIETY OF MEDICINE
AND NATURAL SCIENCES OF
PARMA

PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Giorgio Valenti

GENERAL SECRETARY

Almerico Novarini

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Volume 79 / Quaderno 5

2 *F. Cioni*
Presentazione

3 *P. Lampertico*
Entecavir

Presentazione

F. Cioni

Direttore Scientifico Mattioli 1885

Con circa 1 milione e 200.000 decessi nel solo 2005, l'epatite cronica da HBV è oggi la decima causa di morte nel mondo: solo i portatori cronici di virus sarebbero circa 400 milioni. Si stima che l'epatite B determini circa l'80% dei casi di cancro del fegato, mentre ben il 40% degli adulti infetti risulta asintomatico fino a che l'infezione non cronicizza. Sono alcune delle cifre di una fra le più drammatiche emergenze sanitarie contemporanee.

Cardine del trattamento dei pazienti affetti da epatite B cronica è bloccare la replicazione del virus, allo scopo di fermare la progressione del danno d'organo e di prevenire così l'insorgenza di complicanze d'organo, come l'epatocarcinoma, e complicanze sistemiche, quali lo scompenso clinico.

Oggi, grazie ai nuovi analoghi nucleos(t)idici di terza generazione (NUC), il trattamento soppressivo a lungo termine appare l'opzione terapeutica primaria in una buona parte dei pazienti, anche se permangono aree terapeutiche complesse in cui l'efficacia di questi strumenti terapeutici deve essere confermata.

Fra i NUC di terza generazione, entecavir, un analogo guanosinico che inibisce la trascrizione inversa, la replicazione e la trascrizione del DNA virale durante i processi di replicazione, appare dotato di alta potenza antivirale e alta barriera genetica. Entecavir ha ottenuto l'approvazione della FDA nel 2005 e dispone oggi di una ricca letteratura, la cui analisi critica è oggetto di questa Review.

A tutti buona lettura.

Entecavir

P. Lampertico

UO Gastroenterologia I - Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena
Università degli Studi di Milano

Premesse

Il trattamento dei pazienti con epatite B cronica ha lo scopo di sopprimere in modo duraturo la replicazione dell'HBV, per fermare la progressione del danno epatico e prevenire lo sviluppo di complicanze epatiche, come l'epatocarcinoma (HCC) e lo scompenso clinico. Esistono due strategie terapeutiche che possono essere utilizzate: trattamento di breve durata (1 anno) con interferone peghilato o trattamento suppressivo a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici (NUC). Entrambe queste strategie presentano vantaggi e svantaggi, ma dati recenti sull'efficacia a lungo termine dei NUC di terza generazione hanno fatto pendere la bilancia verso la terapia suppressiva a lungo termine come opzione di prima linea per la maggior parte dei pazienti con epatite B cronica. Lamivudina, il prototipo dei NUC di prima generazione, ha una potenza antivirale moderata associata ad una barriera genetica bassa, che causa l'emergenza di ceppi resistenti ad un tasso del 20% l'anno per almeno i primi 5 anni di terapia. Adefovir e telbivudina sono NUC di seconda generazione, il primo ha una potenza bassa-moderata e un rischio del 30% di sviluppare resistenza genotipica dopo 5 anni, il secondo è caratterizzato da un'alta potenza antivirale ma un rischio del 10-20% di sviluppare ceppi resistenti già dopo 2 anni.

Recentemente, è entrato in uso un nuovo NUC: entecavir (ETV), dotato di alta potenza antivirale e alta barriera genetica. Questa revisione della letteratura si concentra sull'efficacia e sicurezza a breve e lungo termine della monoterapia con ETV nel trattamento di pazienti naive alla lamivudina con epatite B cronica HBeAg positiva e negativa.

Epatite B cronica HBeAg-positiva

Dati a 1 anno

In uno studio controllato randomizzato per la valutazione della sicurezza ed efficacia di ETV, 354 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ETV 0,5 mg e 355 lamivudina (LAM) 100 mg per 48 settimane (1). Le percentuali di risposta istologica (72% vs 62%), virologica (67% vs 36%) e biochimica (68% vs 60%) sono risultate significativamente maggiori nei pazienti trattati con ETV rispetto a quelli trattati con LAM, ma le percentuali di perdita di HBeAg (22% vs 20%), sierconversione ad anti-HBe (21% vs 18%) e perdita di HBsAg (2% vs 1%) erano simili nei due gruppi. L'aumento della viremia durante la terapia, definito come breakthrough virologico, si è verificato meno frequentemente nei pazienti trattati con ETV rispetto a quelli trattati con LAM (2% vs 18%), mentre i casi di resistenza virale erano limitati ai soli pazienti trattati con LAM (13%). I dati relativi alla sicurezza sono risultati simili nei due gruppi.

Dati a 2 anni

Al termine del trattamento di 48 settimane con ETV o LAM, i pazienti sono stati classificati come responder (HBeAg-negativi con $<0,7$ MEq/mL HBV DNA), responder virologici (HBeAg-positivi con $<0,7$ MEq/mL HBV DNA) e non responder (HBeAg-positivi con $>0,7$ MEq/mL HBV DNA). Solo i responder virologici hanno continuato la terapia in doppio cieco nel secondo anno, per un totale di 243 pazienti con ETV vs 164 pazienti con LAM (2).

Nel secondo anno di terapia, 24 degli 83 pazienti HBV DNA-positivi alla settimana 48 (29%) hanno ottenuto livelli di HBV DNA non rilevabili alla PCR, e 32 degli 82 pazienti (39%) con livelli anomali di ALT alla settimana 48 hanno normalizzato le transaminasi alla settimana 96. Ventisei (11%) pazienti trattati con ETV e 20 (12%) trattati con LAM hanno sierconvertito ad anti-HBe alla fine del trattamento.

In termini di risposte cumulative confermate fino alla settimana 96, i livelli di HBV DNA erano non misurabili nell'80% dei pazienti trattati con ETV, le ALT si sono normalizzate nell'87%, la sierconversione ad anti-HBe è stata osservata nel 31%, la perdita di HBsAg nel 5%, e il 2% ha sierconvertito ad anti-HBs. Queste risposte virologiche e biochimiche sono risultate significativamente maggiori rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con LAM, rispettivamente 39% e 79%, mentre i risultati sierologici sono stati simili tra i gruppi di trattamento.

Dal momento che i pazienti senza risposta virologica o sierologica dopo 48 settimane di ETV, hanno sospeso la terapia, l'effetto a lungo termine della monoterapia con ETV in questi pazienti non è noto.

Al contrario, 74 dei pazienti trattati con ETV che soddisfacevano i criteri operativi, sanciti dal protocollo, di risposta completa (HBeAg negatività e HBV DNA <0,7 MEq/mL) hanno interrotto la terapia alla settimana 48 e sono stati seguiti per 24 settimane fuori trattamento. Si sono osservate sostenute risposte virologiche (HBV DNA <300 cp/mL), biochimiche (ALT < ULN) e sierologiche (sierconversione ad anti-HBe) rispettivamente nel 37%, 79% e 77% dei pazienti.

Dati a 3 anni

68 pazienti giapponesi sono stati trattati con ETV 0,5 mg per 3 anni (3,4). La maggior parte di questi pazienti era HBeAg-positiva (84%), con infezione da genotipo C (95%) e presentava al basale livelli di HBV DNA pari a 8 log cp/mL e di ALT pari a 131 UI/mL. La percentuale di pazienti con HBV DNA non misurabile (<400 cp/mL) è aumentata progressivamente dal 68% al primo anno all'87% al terzo anno, mentre le ALT sono ritornate a valori normali nella

maggior parte dei pazienti (87%) entro il primo anno. La percentuale di sierconversione ad anti-HBe è aumentata dal 15% al primo anno al 23% al terzo anno. Il miglioramento istologico è stato valutato in 19 pazienti con 3 biopsie epatiche disponibili (pre-terapia, primo e terzo anno): il 63% dei pazienti ha avuto una riduzione del punteggio relativo alla fibrosi, e il 100% del punteggio relativo all'indice necroinfiammatorio. Nessun paziente ha sviluppato resistenza a ETV nei primi 2 anni di somministrazione, mentre uno l'ha sviluppata nel corso del terzo anno di terapia, con una percentuale cumulativa a 3 anni di resistenza genotipica a ETV e di recidiva virologica confermata genotipicamente dell'1,7%. ETV alla dose di 0,5 mg è stato ben tollerato nel corso dei 3 anni di terapia continuativa. Questo è l'unico studio che ha valutato l'efficacia a lungo termine di 0,5 mg di ETV.

Dati a 4 anni

146 pazienti HBeAg-positivi e naive ai NUC sono stati trattati per 4 anni con ETV 1.0 mg/die. Questi pazienti hanno completato lo studio ETV-022 e sono stati arruolati nello studio ETV-901, con un intervallo tra i trattamenti inferiore a 35 giorni (5). Al basale, l'80% era di sesso maschile, l'età media era di 36 anni, il 64% era asiatico, con un livello medio di HBV DNA di 9,9 log cp/mL e di ALT di 122 UI/mL. I genotipi A, B e C erano equamente distribuiti tra i pazienti. Le risposte virologiche e biochimiche sono aumentate progressivamente nel tempo per raggiungere, dopo 4 anni di monoterapia con ETV, il 91% di pazienti con HBV DNA <300 copie/mL, l'86% con ALT <1 x ULN, il 41% con perdita di HBeAg e il 16% con sierconversione ad anti-HBe. Dal momento che, come da protocollo, la maggior parte dei pazienti che ha ottenuto la perdita di HBeAg durante i primi 2 anni ha interrotto la terapia, questi numeri e percentuali rappresentano pazienti aggiuntivi con perdita di HBeAg o sierconversione ad anti-HBe alla settimana 192.

Dopo 192 settimane, 10 pazienti presentavano livelli rilevabili di HBV DNA, compresi tra 3 e 9 log cp/mL. l'analisi genotipica ha mostrato che solo in uno di questi soggetti sono apparse simultaneamente le so-

stituzioni L180M, M204V e S202G alla settimana 39, e il paziente ha sviluppato una recidiva virologica alla settimana 148 (6). I pazienti che hanno sospeso il trattamento prima della settimana 192 sono 33: 24 (73%) presentavano livelli non rilevabili di HBV DNA all'ultima analisi di PCR, mentre 9 di questi soggetti avevano livelli di HBV DNA >300 copie/mL all'ultima misurazione effettuata durante il trattamento, ma l'analisi genotipica ha mostrato che nessuno aveva evidenza di resistenza genotipica a ETV.

In conclusione, il 91% dei pazienti che ha ricevuto trattamento continuo con ETV per la durata di 4 anni presentava livelli non rilevabili di HBV DNA, e nell'86% i livelli di ALT sono tornati alla norma. La percentuale di pazienti con perdita di HBeAg e sierconversione ad anti-HBe è progressivamente aumentata nel corso dei 3-4 anni di terapia. Il profilo di sicurezza era conforme all'esperienza riportata in precedenza.

Dati a 5 anni

Complessivamente 146 pazienti HBeAg-positivi trattati con ETV provenienti dallo studio ETV-022 soddisfacevano i criteri per il gruppo di terapia continuativa con ETV dello studio ETV-901 e sono stati arruolati in questo studio; 98 pazienti soddisfacevano i criteri per l'inclusione nelle analisi sul trattamento con ETV a 5 anni (7). 88/94 pazienti (94%) hanno conseguito livelli non rilevabili di HBV DNA (<300 cp/mL), 78/98 (80%) hanno avuto una normalizzazione di ALT, 39/95 (41%) presentavano perdita di HBeAg e 16/95 (17%) hanno mostrato sierconversione ad anti-HBe. Un solo paziente ha sviluppato resistenza ad ETV. Nel corso del quinto anno si sono riscontrati nuovi casi di perdita di HBeAg in 9 pazienti e nuovi casi di sierconversione ad anti-HBe in 6. Il profilo di sicurezza di ETV era conforme all'esperienza riportata in precedenza. In conclusione, una maggioranza di questi pazienti HBeAg(+) naive ai nucleosidi ha mostrato una soppressione duratura dei livelli sierici di HBV DNA e la normalizzazione dei livelli di ALT dopo 5 anni di terapia con ETV; parecchi pazienti hanno presentato nuovi casi di perdita di HBeAg e sierconversione.

Epatite B cronica HBeAg-negativa

Dati a 1 anno

In uno studio controllato randomizzato che confrontava 52 settimane di trattamento con ETV 0,5 mg/die (n=325) versus LAM 100 mg/die (n=313) in pazienti con epatite B cronica naive ai nucleosidi e HBeAg-negativi (8), un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo ETV, rispetto al gruppo LAM, ha conseguito livelli non rilevabili di HBV DNA all'analisi PCR (90% vs 72%), normalizzazione di ALT (78% vs 71%) e miglioramento istologico (70% vs 61%). Inoltre, si sono verificati meno frequentemente casi di rebound virologico e farmacoresistenza confermata genotipicamente nel primo gruppo rispetto al secondo (2% vs 8%, 0% vs 6%). Il profilo di sicurezza è stato confrontabile tra i due gruppi.

Dati a 2-3 anni

Dopo il primo anno di terapia, tutti i pazienti con risposta virologica, cioè la vasta maggioranza dei pazienti inclusi nello studio, hanno sospeso il trattamento con ETV e hanno avuto una ripresa della replicazione dell'HBV. Tra i pochi che hanno continuato il trattamento per 2 anni (25 pazienti) e 3 anni (16 pazienti), la risposta virologica è stata mantenuta nel corso del periodo di trattamento (9).

Dati a 2-3-anni sulla coorte di ritrattamento

La coorte HBeAg-negativa di ritrattamento comprende 99 pazienti che hanno interrotto la terapia con ETV 0,5 mg dopo aver ottenuto una risposta conforme al protocollo, cioè HBV DNA <0,7 MEq/mL e ALT <1,25 x ULN, dopo 48 settimane di terapia. Questi pazienti sono passati nello studio ETV-901, uno studio a lungo termine con un intervallo nel periodo di trattamento di almeno 60 giorni tra gli studi, e sono stati trattati nuovamente con 1 mg di ETV (10). Al basale, l'età media era di 46 anni, il 76% era di sesso maschile, il 28% era di origine asiatica, i livelli medi di HBV DNA erano 6,6 log copie/mL e i livelli medi di ALT erano 222 U/L. Sono stati inclusi nell'analisi di efficacia e di sicu-

rezza dopo 2 e 3 anni di ritrattamento, rispettivamente, 76 e 66 soggetti: i livelli di HBV DNA sono scesi <300 cp/mL in 67/74 pazienti (91%) e in 54/57 (95%) dopo 2 e 3 anni, rispettivamente, e quelli di ALT si sono normalizzati nel 79% e nell'86%. Il profilo di sicurezza è stato conforme all'esperienza precedente. In conclusione, la maggior parte dei pazienti HBeAg-negativi ritrattati con 1,0 mg ETV per 3 anni ha avuto una risposta virologica e biochimica.

Risposta istologica a lungo termine

Dei 679 pazienti trattati con ETV negli studi registrativi, 57 (8%) avevano una adeguata biopsia pretrattamento con score infiammatorio di Knodell superiore o uguale a 2, una seconda biopsia adeguata eseguita durante il trattamento ed una durata di trattamento con ETV di almeno 3 anni, alla dose di 0.5 o 1.0 mg: 41 erano HBeAg positivi e 16 HBeAg negativi (11). Le caratteristiche basali demografiche, cliniche, istologiche e virologiche di questo sottogruppo di pazienti erano simili a quelle della coorte completa, così come anche la risposta virologica biochimica ed istologica dopo 48 settimane di terapia con ETV. Alla biopsia di controllo eseguita dopo in media 6 anni di terapia (mediana 280 settimane, range 144-316), l'96% dei pazienti ha avuto un miglioramento della necroinfiammazione ed l'88% della fibrosi. Dei 10 pazienti con fibrosi epatica estesa o cirrosi alla biopsia basale, tutti hanno avuto un miglioramento di almeno un punto di fibrosi con una riduzione media di 3 punti. I tassi di risposta virologica, biochimica e sierologica in questi pazienti alla biopsia di controllo erano 100% di negatività della viremia, 86% di normalizzazione delle ALT, e 33% di sieroconversione ad anti-HBe.

Dei 64 pazienti giapponesi NUC-naive trattati per 3 anni con ETV, 37 avevano 3 biopsie disponibili (basale, 1° e 3° anno), e sono stati inclusi nella coorte istologica (12). Dopo 3 anni di terapia, la necroinfiammazione è migliorata nel 100% dei pazienti e la fibrosi in 47%. Il 95% di questi pazienti aveva una risposta virologica e biochimica. Dei 5 pazienti con viremia determinabile, uno ha sviluppato resistenza ad ETV e breakthrough virologico.

In conclusione, i risultati di queste due coorti dimostrano che il trattamento a lungo termine con ETV monoterapia sopprime la replicazione virale nella maggior parte di pazienti con una conseguente significativa regressione dell'infiammazione e della fibrosi epatica.

Pazienti con estesa fibrosi/cirrosi

Circa il 14% dei pazienti naive a LAM arruolati negli studi registrativi con ETV presentava alla valutazione istologica basale estesa fibrosi/cirrosi (13): 46 pazienti erano HBeAg-positivi e 51 HBeAg-negativi. La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi era di sesso maschile, l'età media era 43 e 48 anni, i livelli di HBV DNA erano 8,8 e 7,8 log cp/mL, i livelli medi di ALT erano 183 e 156 IU/mL nei due gruppi rispettivamente. Nei pazienti HBeAg-positivi erano prevalenti i genotipi A e C mentre nei pazienti HBeAg-negativi erano prevalenti i genotipi D e C. Dopo 48 settimane di trattamento con ETV i livelli di HBV DNA sono scesi sotto 300 cp/mL nel 91% dei pazienti HBeAg-positivi e nel 96% di quelli HBeAg-negativi. I valori corrispondenti per la normalizzazione di ALT erano 63% e 78%, e per il miglioramento istologico erano 80% e 75%, rispettivamente. Il punteggio di Ishak per la fibrosi è migliorato nel 57% e nel 59% dei pazienti trattati per 48 settimane. Nel 33% dei pazienti è avvenuta la sieroconversione ad anti-HBe. In nessuno dei pazienti trattati è emersa la resistenza a ETV. L'efficacia di ETV è risultata significativamente superiore rispetto a quella di LAM mentre il profilo di sicurezza dei due regimi era simile.

Conclusione

ETV è il primo NUC di terza generazione in commercio, ed è caratterizzato da alta potenza e alta barriera genetica, come mostra la maggioranza dei pazienti trattati con questo farmaco che al quinto anno di terapia ha conseguito e mantenuto livelli non rilevabili di HBV DNA, con percentuali progressivamente crescenti di normalizzazione dei livelli di ALT e di sieroconversione ad anti-HBe ed anti-HBs. La com-

parsa di ceppi virali resistenti è un evento raro durante i primi 5 anni di monoterapia e dati recenti dimostrano che questo farmaco è efficace a lungo termine anche in pazienti con estesa fibrosi/cirrosi. Rimangono tuttavia ancora aree terapeutiche complesse nelle quali l'efficacia di ETV deve essere ancora dimostrata, quale in pazienti con epatopatia scompensata, o in pazienti sottoposti a trapianto del fegato o a terapia immunosoppressiva. Studi futuri dovranno dimostrare il ruolo della somministrazione di ETV nella prevenzione del tumore epatico e dello scompenso clinico nei pazienti con cirrosi, l'efficacia di questo regime nella pratica clinica corrente e le percentuali a lungo termine di perdita di HBsAg.

In conclusione, considerate queste caratteristiche favorevoli, la monoterapia con ETV è tra i trattamenti di prima linea anti-HBV preferiti in molte linee guida a carattere nazionale e internazionale (14-15).

Bibliografia

1. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. for the BEHoLD AI463022 Study Group. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
2. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444
3. Takehara T, Hayashi N, Takaguchi K, Yokosuka O, Fujioka S, Shindo M, et al. Efficacy and Safety of 3 Years Treatment with Entecavir (ETV) in Japanese Nucleoside-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B (CHB). *APASL 2008*, PP007, A97
4. Orito E, Mizokami M, Takaguchi K, Yokosuka O, Fujioka S, Hayashi N, et al. Long term efficacy, safety and resistance analyses of entecavir (ETV) treatment in Japanese nucleoside-Naïve patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology* 2008;48:S182
5. Chang TT, Chao YC, S K Yoon SK, Han KH, Tan CK, Gish R et al. Four-year treatment with entecavir results in high proportions of nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with undetectable HBV DNA: Results from studies ETV-022 and -901. *Hepatology* 2008;48:S176
6. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatology* 2008;48:S76
7. Han SHB, Chang TT, Chao YC, Yoon SK, Gish RG, Cheinquer H, et al. Five years of continuous entecavir for nucleoside-naïve HBeAg(+) chronic hepatitis B: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:abstract 705A
8. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20
9. Shouval D, Akarca US, Hatzis G, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (Study ETV-027). *J Hepatology* 2006;44:S21
10. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Gadano A, Wu SS, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(-) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:abstract 722A
11. Liaw YF, Chang TT, Wu SS, Schiff ER, Han KH, Lai CL, et al. Long-term Entecavir Therapy Results in Reversal of Fibrosis/Cirrhosis and Continued Histologic Improvement in Patients with HBeAg(+) and (-) Chronic Hepatitis B: Results from Studies ETV-022, -027 and -901. *Hepatology* 2008; 48 (Suppl):706A
12. Katano Y, Kumada H, Kobashi H, Toyota J, Yokosuka O, Takaguchi K, et al. Histologic Assessment of Long-term Entecavir Treatment in Chronic Hepatitis B Patients. *Hepatology* 2008; 48 (Suppl):703A
13. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and Safety of Entecavir in Patients With Chronic Hepatitis B and Advanced Hepatic Fibrosis or Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008: in press
14. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: Recommendations from an Italian workshop. *Dig Liv Dis* 2008;40:603-617
15. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. *J Hepatology* 2009, in press.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Pietro Lampertico
E-mail: pietro.lampertico@unimi.it



FINITO DI STAMPARE
PRESSO GLI STABILIMENTI
MATTIOLI 1885 - FIDENZA (PR)
NEL DICEMBRE 2008