Tenofovir disoproxil fumarato vs adefovir dipivoxil per l'epatite B cronica

Data 04 settembre 2009
Categoria epatologia

Il tenofovir DF è risultato una terapia efficace per il trattamento dell'HBV cronica, sia per i pazienti HBeAg-positivi che HBeAg-negativi.

Il tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), profarmaco del tenofovir somministrato per os, è un analogo nucleotidico che inibisce la polimerasi virale sia attraverso un legame diretto che, dopo incorporazione nel DNA, causando l'interruzione della catena di DNA per la mancanza di un gruppo idrossilico in 3' sulla molecola del tenofovir. Questo farmaco è attualmente approvato per il trattamento dell'HIV-1 dell'HBV cronica (*).

Per confrontare sicurezza ed efficacia del tenofovir DF 300 mg/die rispetto a quelle dell'adefovir dipivoxil (**) 10 mg/die in pazienti HBeAg-negativi o positivi, sono stati disegnati due studi di fase III, rispettivamente Studio 102 e Studio103, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (106 centri; 31 in Nord America, 60 in Europa, compresa l'Italia, 15 in Asia).

Da maggio 2005 a giugno 2006 sono stati arruolati pazienti HBeAg-negativi nello Studio 102 (età media 44 anni; range 18-69; livelli di alanina aminotranferasi compresi tra 1 e 10 volte il limite superiore del normale e livelli di DNA dell'HBV >10^5 copie/mL) e HBeAg-positivi (età media 34 anni; range 18-69; livelli di alanina aminotranferasi compresi tra 2 e 10 volte il limite superiore del normale e livelli di DNA dell'HBV >10^6 copie/mL) affetti da HBV cronica con malattia epatica compensata e campioni bioptici epatici con punteggio necroinfiammatorio Knodell >=3 prima del trattamento. Tutti i pazienti dovevano essere stati HBeAg-positivi per almeno 6 mesi prima dell'arruolamento; dovevano avere ricevuto meno di 12 settimane di trattamento con un nucleoside o un nucleotide. Inoltre, i pazienti dello Studio 102 dovevano essere stati trattati con lamivudina o emtricitabina per almeno 12 settimane. Criteri di esclusione sono stati: confezione con HIV-1, HCV e HDV, evidenza di carcinoma epatocellulare, clearance della creatinina <70 mL/min; emoglobina <8 g/dL; conta dei neutrofili< 1000/mm3; decompensazione o insufficienza epatica.

Un totale di 382 pazienti nello Studio 102 e 272 nello Studio 103 sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a tenofovir DF 300 mg/die (Studio 102: n=176; Studio 103: n=250) o adefovir dipivoxil 10 mg/die (Studio 102: n=90; Studio 103: n=125) per 48 settimane; stratificati nello Studio 102 in accordo al precedente trattamento con lamivudina o emtricitabina e nello Studio 103 ai livelli serici di alanina aminotransferasi. Sono state effettuate due biopsie epatiche: una entro 6 mesi prima dell'arruolamento, la seconda tra le settimane 44 e 48.
I pazienti che hanno completato il trattamento (347/375 nello Studio 102 vs 236/266 nello Studio 103) e hanno effettuato la seconda biopsia hanno potuto scegliere di continuare il trattamento in aperto con tenofovir DF per almeno 7 anni.

L'end point primario, di tipo composito, è stato il livello plasmatico di DNA HBV <400 copie/mL (69 IU/mL) e il miglioramento istologico, inteso come una riduzione di almeno 2 punti nel punteggio necroinfiammatorio Knodell in assenza di un peggioramento della fibrosi.
Gli end point secondari hanno incluso i livelli nel tempo del DNA HBV e dell'alanina aminotransferasi e la percentuale di pazienti con DNA HBV <400 copie/mL, livelli normalizzati di alanina aminotransferasi, miglioramenti istologici, seroconversione, sviluppo di mutazioni resistenti della polimerasi virale.
La valutazione della sicurezza ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (Studio 102: 250 per tenofovir DF e 125 per adefovir dipivoxil; Studio 103: 176 per tenofovir DF e 90 per adefovir dipivoxil) e tutti gli eventi avversi.

Alla settimana 48, in entrambi gli studi, una più alta percentuale di pazienti del gruppo tenofovir DF ha raggiunto l'end point primario (Studio 102: 71% vs 49%; Studio 103: 67% vs 12%; p<0,001). La soppressione virale ha riguardato un maggior numero di pazienti trattati con tenofovir DF che con adefovir dipivoxil (Studio 102: 93% vs 63%; Studio 103: 76% vs 13%; p<0,001). A differenza dello Studio 102, nello Studio 103 un maggior numero di pazienti del gruppo tenofovir DF ha normalizzato i livelli di alanina aminotransferasi (68% vs 54% tenofovir DF vs adefovir dipivoxil; p=0,03) e ha manifestato seroconversione (3% vs 0% tenofovir DF vs adefovir dipivoxil; p=0,02). Alla settimana 48, nessun paziente di entrambi gli studi ha presentato sostituzioni aminoacidiche nella DNA polimerasi virale associate a resistenza fenotipica al tenofivir DF o ad altri farmaci indicati per l'HBV.
Il profilo di sicurezza è risultato simile per i due trattamenti e per entrambi gli studi. La nausea è stato l'unico effetto avverso che si è manifestato più frequentemente nel gruppo tenofovir DF. L'unico evento avverso serio riscontrato è stato carcinoma epatocellulare in 3 pazienti dello Studio 102.

In questi due studi di fase III, della durata di 48 settimane, il tenofovir DF è risultato una terapia efficace per il trattamento dell'HBV cronica, sia per i pazienti HBeAg-positivi che HBeAg-negativi. Il tenofovir si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli del DNA HBV in pazienti che non sono stati sottoposti a precedenti trattamenti farmacologici come in quelli già trattati con lamivudina.
Alla luce del suo favorevole profilo di sicurezza a lungo termine, riscontrato in pazienti con HIV-1, tenofovir DF dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento dell'HBV cronica. Gli autori concludono che

tenofovir DF alla dose di 300 mg/die ha avuto una maggiore efficacia ed un simile profilo di sicurezza rispetto all'adefovir dipivoxil 10 mg/die.

(*) In Italia tenofovir DF è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, in associazione con altre specialità medicinali antiretrovirali, in pazienti di età >18 anni e dell'infezione da epatite B cronica in adulti con malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi.

(**) In Italia adefovir dipivoxil, analogo nucleotidico orale, è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica; epatopatia scompensata.

Commento

L'editoriale di accompagnamento affronta il problema della rivalutazione dei criteri e degli end point per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Infatti, più del 70% di pazienti con complicazioni quali, cirrosi e carcinoma epatocellulare, sono HBeAg-negativi. Quindi, sebbene la malattia possa diventare quiescente dopo seroconversione dell'antigene, può progredire fino alla morte.

Anche in seguito alla perdita dell'antigene, il rischio di carcinoma epatocellulare in pazienti >50 anni non è ridotto. Inoltre, livelli di DNA HBV >10^4 copie/mL (2000 IU/mL) è un forte fattore predittivo del rischio di complicazioni, quali cirrosi e carcinoma epatocellulare.

Una prolungata soppressione del DNA HBV ha dimostrato di ridurre il rischio per lo sviluppo di cirrosi e carcinoma epatocellulare. Infine, come per l'infezione da HCV, pazienti infetti da HBV cronica con livelli di alanina aminotransferarsi vicini al limite superiore del normale sono a più alto rischio di complicazioni rispetto a quelli in cui i livelli dell'alanina aminotransferarsi sono meno della metà del limite superiore del normale. L'insieme di queste osservazioni implica che, rispetto al tradizionale end point della seroconversione da sola, è più importante lo scopo di ottenere una sostenuta soppressione del DNA HBV, preferibilmente al di sotto dei limiti di detezione.

Inoltre, i livelli di alanina aminotransferarsi dovrebbero idealmente essere meno della metà del limite superiore del normale. Rispetto al limite stabilito nello studio di 400 copie/mL di DNA HBV, quello prefissato in altri studi pari a 169 copie/mL sarebbe una scelta migliore, poiché livelli di misura del DNA HBV più bassi potrebbero portare ad un più precoce rilevamento del rebound virale.

Gli editorialisti affermano che due dei più incoraggianti aspetti del tenofovir DF, evidenziati da Marcellin P et al. sono l'efficacia in pazienti resistenti alla lamivudina e il mancato sviluppo di mutazioni resistenti dopo 48 settimane di trattamento. Tuttavia sono necessari studi a più lungo termine per determinare l'incidenza di resistenza a tenofovir DF. L'editoriale conclude ponendo l'accento sulla possibilità, che deve essere ulteriormente indagata, di utilizzare il tenofovir DF come trattamento di prima linea, da solo o in associazione.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato sponsorizzato da Gilead Sciences.

Dottoresse Arianna Carolina Rosa ed Elisa Benetti

Riferimentibibliografici

Marcellin P et al. Tenofovir disoproxil fumarato versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008; 359: 2442-55.

Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B – new goals, new treatment. N Engl J Med 2008; 359: 2488-91.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]