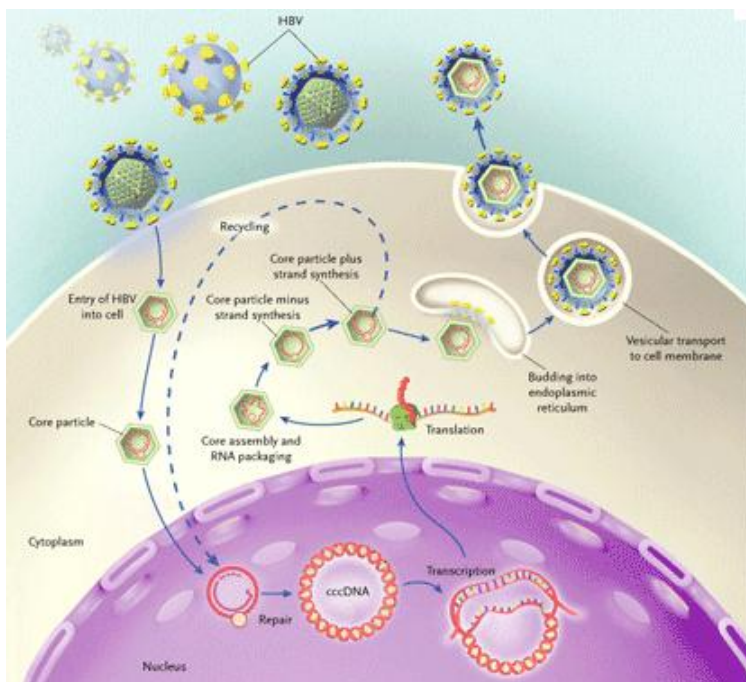


## Trattamento di HBV e Gravidanza

L'infezione da HBV è un problema clinico serio ma fortunatamente la trasmissione perinatale del virus può essere evitata nella maggior parte dei neonati le cui madri siano HBsAg positive, attraverso l'immunizzazione attiva e passiva somministrata entro 12 ore dalla nascita. Tuttavia, la immunoprofilassi contro HBV non sortisce risultati nel 10-15% dei casi, principalmente a causa di una trasmissione verticale correlata ad alta viremia materna ma anche al breakthrough vaccinale. Questo suggerisce che un elevato livello di viremia materna è un fattore importante nell'insuccesso della profilassi. Il trattamento con la lamivudina orale durante l'ultimo mese di gravidanza, in madri altamente viremiche, ha dimostrato di poter ridurre la trasmissione di infezione al neonato e il rischio di insuccesso dell'immunoprofilassi. L'infezione da HBV durante l'infanzia spesso conduce a malattie croniche, per questo la prevenzione della trasmissione perinatale del virus deve essere un obiettivo primario.



Ma la gestione del virus dell'epatite B in gravidanza è piuttosto complessa. In tutto il mondo la trasmissione verticale da madre a figlio rimane la via più frequente di infezione, ciò avviene in particolare nelle aree endemiche in cui fino al 20% delle donne in età fertile può essere portatrice di HBV. Queste donne costituiscono un serbatoio per la trasmissione perinatale che è associata ad un tasso molto elevato di cronicità. Senza immunoprofilassi, fino al 90% dei neonati da madri HBeAg-positivo diventano cronicamente infetti.

Tuttavia, i programmi di screening e la vaccinazione universale nei neonati con immunoprofilassi attiva e passiva hanno drasticamente ridotto i tassi di trasmissione di HBV. Ma anche con l'uso della profilassi con immunoglobuline appropriate (HBIG) e con la vaccinazione anti-HBV, un rischio significativo di trasmissione verticale rimane, soprattutto nelle madri con elevati carichi virali e con positività di HBeAg.

Difatti in una serie di madri, con alta carica virale, questo rischio è stato stimato vicino al 28%. Una correlazione ormai consolidata tra infezione intrauterina e livelli sierici di HBV DNA nelle donne in gravidanza è stata ormai stabilita. Lin e collaboratori hanno riportato che l'incidenza di infezione intrauterina rimane al 43% quando i livelli sierici di HBV-DNA sono superiori a  $10^8$  copie/ml, anche con l'immunoprofilassi.

Tuttavia, il rischio di trasmissione materno-infantile può essere ridotta del 30% quando i livelli sierici di HBV DNA rimangono al di sotto di  $10^6$  copie/ml.

Inoltre, l'infezione intrauterina può essere quasi del tutto impedita, quando si è in presenza di livelli di HBV-DNA  $< 10^4$  copie/ml. Così un livello di HBV-DNA, superiore a  $10^7$  copie/ml, è un importante fattore di rischio per la trasmissione di HBV.



Wiseman ha recentemente studiato prospetticamente 298 donne con infezione cronica da HBV e i loro neonati, che erano stati vaccinati e che avevano ricevuto HBIG. I bambini sono stati testati per HBV a 9 mesi di età e hanno mostrato un tasso di HBV del 8,5% se nati da madri con livelli di virus superiori a  $8 \log_{10}$  copie/ml. Ciò nondimeno è importante ribadire che non vi è alcuna indicazione ad eseguire il taglio cesareo per ridurre la

trasmissione dell'infezione se la vaccinazione anti-HBV e le HBIG vengono somministrate. Tra i fattori che influenzano la scelta del trattamento, nelle donne in età fertile, ci sono la sicurezza in gravidanza e l'allattamento, ma anche l'efficacia del farmaco, la sua barriera alla resistenza, la durata della terapia, e soprattutto la motivazione per la quale queste donne hanno necessità di iniziare la terapia. In altri termini bisogna aver chiaro il motivo per il quale si intende avviare la terapia. Se la gravidanza è prevista nel prossimo futuro, può essere prudente ritardare la terapia fino a quando il bambino è nato. Questo approccio però richiede un'attenta valutazione del grado di attività e di fibrosi epatica. Sebbene non deve essere utilizzato nella donna incinta, l'interferone può essere impiegato nella donna in età fertile, poiché la terapia con questo agente si protrae solo per un periodo prestabilito di 48 settimane, e spesso porta alla remissione clinica.

Questo scenario è ben diverso da quello che si presenta con gli agenti antivirali orali che in genere richiedono una terapia a lungo termine e che comportano più bassi tassi di sieroconversione e peraltro solo nei pazienti HBeAg positivi. Per coloro che necessitano di una terapia, si consiglia di discutere la questione della gravidanza prima di iniziare il trattamento. In realtà nessun agente antivirale è stato approvato per l'uso in gravidanza. Così, quando una donna in terapia antivirale per HBV rimane incinta, bisogna prendere una decisione: se continuare la terapia per tutta la durata della gravidanza o se la terapia deve essere immediatamente interrotta. Come per tutte le decisioni che devono essere prese durante la gravidanza, la salute della madre e quella del feto devono essere considerate indipendentemente. Dal punto di vista fetale, la preoccupazione maggiore è il rischio di esposizione al farmaco durante l'embriogenesi precoce. Dal punto di vista della madre, il problema principale è se interrompendo o sostituendo il farmaco verrà negativamente influenzata, nel breve o lungo termine, la malattia di fegato.

In generale, se la madre ha fibrosi significativa, la terapia deve essere continuata perché il rischio di “flare”, con la sospensione della terapia, può causare la riattivazione e anche lo scompenso della malattia epatica. In aggiunta questo effetto sulla salute della madre potrebbe anche avere un impatto sulla salute del feto. Le decisioni, circa l'inizio della terapia durante la gravidanza, ancora una volta devono prendere in considerazione i rischi e i benefici per la madre e il feto, inoltre bisogna anche considerare il trimestre in cui la terapia deve essere iniziata. L'interferone ha azioni antiproliferative ed è controindicato durante la gravidanza e tutti gli inibitori della polimerasi possono interferire con la replicazione del DNA mitocondriale, e questo può causare tossicità mitocondriale che porta alla sindrome di acidosi lattica. Anche se la sindrome di acidosi lattica è molto rara negli adulti, dobbiamo ammettere che si sa meno circa le potenziali ramificazioni di tossicità mitocondriale nel feto in via di sviluppo. Questi effetti possono essere diversi, perché la tossicità può influenzare l'organogenesi. Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici indicati per il trattamento dell'infezione cronica da HBV, sono tutti classificati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il rischio di gravidanza in categoria C ad eccezione di tenofovir e telbivudina, che sono in categoria B. La maggior parte dell'esperienza umana con la terapia farmacologica antivirale in gravidanza è avvenuta con lamivudina. Difatti più di 4600 donne sono state esposte al farmaco durante il loro secondo o terzo trimestre di gravidanza e sono state segnalate alla Antiretroviral Pregnancy Registry (APR). Il TAEG monitora la sicurezza dei farmaci antiretrovirali negli Stati Uniti delle donne incinte che sono state esposte a lamivudina, tenofovir, emtricitabina, o ad altri farmaci antivirali.

Nonostante il gran numero di pazienti arruolati e dei risultati rassicuranti che non mostrano un aumento significativo dei difetti alla nascita, ci sono delle limitazioni relative alla breve durata del follow-up e all'aver registrato solo i difetti identificati al momento della nascita. Anomalie dello sviluppo, per esempio difetti cardiaci o difetti neurologici, intervenuti in una data successiva possono quindi non essere stati identificati. Per il TAEG, nessuna differenza significativa è stata riportata nel tasso di eventi avversi se l'esposizione iniziale di qualsiasi farmaco anti-HBV è avvenuta nel primo trimestre (2,7%) rispetto al secondo o terzo trimestre (2,5%) di gravidanza.



Per valutare l'efficacia della lamivudina nel ridurre la trasmissione in utero del virus B è stata eseguita una meta-analisi di 10 studi clinici randomizzati in cui sono state studiate 951 madri portatrici di HBV. I neonati inclusi hanno ricevuto l'immunoprofilassi alla nascita e le donne sono state trattate con lamivudina dalla 24a settimana di gestazione fino al termine.

I neonati, nel gruppo lamivudina, hanno avuto una più bassa incidenza del 13-24% di esposizione intrauterina e un più basso tasso di infezione perinatale a 9-12 mesi. D'altra parte, in un poster recente presentato all'EASL 2011 di Berlino, Ayres e collaboratori hanno dimostrato che, sebbene la terapia con lamivudina ha ottenuto una riduzione del titolo di HBV-DNA di 3 log<sub>10</sub> nel 20% delle donne in gravidanza, la carica virale si è comunque mantenuta elevata (> 1 × 10<sup>7</sup> UI/ml) e mutazioni resistenti erano già rilevabili dopo tre mesi di terapia, rendendosi così necessari farmaci antivirali più potenti per prevenire la trasmissione. Bisogna precisare che dei due agenti classificati nella categoria B dalla FDA, in relazione al rischio in gravidanza, finora solo per tenofovir tale classificazione si è basata sui dati raccolti nell'uomo. Non ci sono studi pubblicati derivanti dall'utilizzo di entecavir, adefovir o emtricitabina per prevenire la trasmissione verticale di HBV, e per questa ragione, tali farmaci dovrebbe essere immediatamente sostituiti se una donna rimane incinta. L'esperienza con tenofovir in gravidanza deriva da 606 donne trattate nel loro primo trimestre e da altre 336 donne trattate nel secondo trimestre della gravidanza. Il tasso di difetti alla nascita associati al tenofovir varia dal 1,5% (secondo trimestre d'uso) al 2,3% (uso nel primo trimestre), che è ancora simile al tasso di fondo.

Telbivudina è stata invece abilitata alla categoria B in merito al rischio in gravidanza sulla base di studi condotti quasi esclusivamente su animali. La sicurezza e l'efficacia dell'uso di questi farmaci in gravidanza è dimostrata da diversi studi. Han e collaboratori hanno presentato uno studio che ha valutato l'efficacia di telbivudina per prevenire l'infezione da HBV nel neonato.

A questo scopo sono state prospetticamente seguite 230 pazienti, HBsAg positive in stato di gravidanza, con livelli di HBV DNA > 1,0 × 10<sup>6</sup> copie/ml. Lo studio mostra che la telbivudina in associazione alla vaccinazione si dimostra superiore alla sola somministrazione di HBIG e di vaccinazione anti-HBV nei neonati per prevenire la trasmissione di HBV (0% vs 8%). Questo studio riconferma i dati di un altro recente studio di 31 donne incinte in Cina, trattate con telbivudina iniziata a 28-32 settimane di gravidanza e la cui assunzione ha continuato sino a 30 giorni dopo il parto. Tutti i bambini hanno ricevuto immunoprofilassi attiva e passiva. Il tasso di infezione era dello 0% in quei neonati le cui madri erano state trattate con telbivudina e del 13,3% nei controlli le cui madri non erano state sottoposte a trattamento. I vantaggi dello studio di Han derivano dal fatto che è stato usato un farmaco antivirale più potente di lamivudina e con un minor rischio di resistenza. I limiti sono rappresentati dal breve follow-up, solo sette mesi dopo il parto, e la mancanza di risultati di breakthrough virologico e di dati sulla resistenza. Inoltre, non si è trattato di uno studio randomizzato, infatti i pazienti sono stati assegnati a seconda dei propri desideri e la profilassi è stata avviata sia durante il secondo trimestre che durante il terzo trimestre. Inoltre non è stato chiarito se le madri con alti livelli di viremia hanno iniziato prima rispetto a quelle con bassi livelli di viremia. Il rischio di trasmissione di HBV sarebbe stato meglio analizzato in funzione del tempo di inizio della profilassi oltre che sulla base dei livelli di HBV DNA. L'end-point primario dello studio è stato definito come HBsAg e HBV DNA non rilevabili alla nascita e a distanza di 7 mesi. La critica più evidente è che si tratta di un periodo di follow-up troppo breve per analizzare la trasmissione perinatale di HBV, quantomeno i neonati avrebbero dovuto essere osservati per un anno. Tuttavia, questo studio ha fornito informazioni importanti per la nostra conoscenza, molto limitata, sulla sicurezza degli inibitori della polimerasi in donne in gravidanza.

In ogni caso piuttosto che sostituire un farmaco con un altro, la sospensione del trattamento per tutta la durata della gravidanza può essere preferibile in alcuni casi, specialmente in quelle madri che vogliono evitare qualsiasi rischio potenziale al feto. Quale sarebbe la conseguenza per la madre di una interruzione completa del trattamento? La storia naturale dell'infezione cronica da HBV in gravidanza non è stata ancora ben descritta. Esistono dati limitati a suggerire che, raramente, complicazioni gravi si verificano in tarda gravidanza, con segnalazioni di insufficienza epatica in soggetti precedentemente asintomatici. In realtà i dati riguardanti specificatamente il rischio di interruzione della terapia durante la gravidanza sono solo aneddotici. In generale, sembra che il rischio di un esito negativo, continuando con terapia antivirale, durante la gravidanza sia molto basso. Tuttavia, la terapia può essere interrotta mantenendo la stretta osservazione della madre per evitare la continua esposizione del feto durante il primo trimestre, soprattutto nella paziente che non ha fibrosi avanzata. Al momento di decidere di iniziare la terapia antivirale nel terzo trimestre, è importante sapere se vi è stata trasmissione perinatale in gravidanze precedenti. Se gravidanze precedenti non hanno dato luogo a trasmissione perinatale, si potrà decidere sulla base della carica virale. Se infatti essa è superiore a  $10^7$  copie/ml la terapia dovrà essere iniziata, similmente a quanto deve farsi nelle donne che non hanno avuto figli in precedenza. Tuttavia, se la trasmissione perinatale già vi è stata in una gravidanza precedente allora il rischio di trasmissione perinatale nella gravidanza corrente è probabilmente superiore. In tali casi, la terapia andrà iniziata nel terzo trimestre, indipendentemente dal carico virale della madre al termine del secondo trimestre. Nonostante la posizione ufficiale presa dalla American Academy of Pediatrics che indica che l'allattamento al seno non è controindicato nelle donne naïve se HBIG e la vaccinazione sono stati somministrati, si continua per le madri in terapia antivirale, a non raccomandare l'allattamento al seno. Secondo le informazioni presenti in prescrizione, non viene raccomandato che le donne allattino i loro neonati durante l'assunzione di lamivudina o tenofovir, per evitare il rischio di trasmissione postnatale. Anche se è noto che la lamivudina e tenofovir vengono escreti nel latte materno, poco si sa circa il grado di esposizione agli agenti antivirali cui il neonato viene a trovarsi durante l'allattamento. In sintesi, il trattamento dell'infezione da HBV durante la gravidanza rimane una sfida, i rischi e i benefici devono essere valutati attentamente e ci sono ancora numerose lacune nella nostra conoscenza. I benefici del trattamento sembrano essere più pronunciati nei casi con elevata viremia materna per prevenire la trasmissione e nelle madri con fibrosi avanzata per prevenire riacutizzazioni. Le scelte terapeutiche sono limitate alla lamivudina, tenofovir e telbivudina. Di questi, lamivudina e tenofovir sembrano essere le opzioni terapeutiche, maggiormente suffragate da ragionevole esposizione umana, anche se cominciano a comparire anche per telbivudina dati sulla sicurezza in gravidanza.

## **Il livello di HBsAg può essere utile per la gestione clinica della malattia epatica da virus B**

La quantificazione di HBsAg può migliorare la gestione clinica dei pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV). I livelli medi di HBsAg differiscono in modo significativo nel corso della storia naturale dell'infezione da HBV. Infatti essi vanno progressivamente riducendosi man mano che si passa dalla fase di tolleranza immunitaria alla fase di inattività. La valutazione di HBsAg <1000 IU/ml e HBV DNA <2000 IU/mL permette di identificare meglio i veri portatori inattivi. Inoltre durante il trattamento antivirale, i livelli di HBsAg diminuiscono più rapidamente nei pazienti in terapia con Peg-IFN rispetto a quelli in trattamento con analoghi (NUC). Inoltre la valutazione quantitativa di HBsAg permette di identificare meglio i responders a Peg-interferone rispetto ai non responders. Si potrebbe sfruttare così la possibilità di attuare una "response guided therapy" nei pazienti trattati con Peg-IFN, potendo così migliorare il rapporto costo-efficacia di questo approccio terapeutico sia nei soggetti HBeAg positivi che in quelli HBsAg negativi.

Da questo punto di vista si potrebbero avviare nuovi studi per verificare se il Peg-IFN, in combinazione con i NUC, può favorire il calo di HBsAg a lungo termine.

La quantificazione sierica di HBsAg è stata di recente standardizzata contribuendo ad un suo utilizzo clinico per la gestione ottimale di questi pazienti. I livelli sierici di HBsAg sono il risultato di due opposte tendenze, da un lato riflettono la biologia del virus e dall'altro la risposta immunitaria del paziente.

In relazione alla biologia del virus possiamo dire che tali livelli sono indiretta espressione dell'attività trascrizionale del cccDNA, piuttosto che il prodotto dell'attività replicativa del virus. Diversi studi hanno mostrato che la cinetica di HBsAg può essere predittiva di risposta alla terapia antivirale rendendo possibile una individualizzazione del trattamento, ma anche una migliore comprensione della fase di malattia in cui si trova il paziente non trattato.

### **Quantificazione di HBsAg nei pazienti non trattati**

L'infezione cronica da HBV passa attraverso quattro fasi: una prima fase di "tolleranza immunitaria" è caratterizzata da HBeAg nel siero e da viremia elevate in assenza di danno epatico significativo. La seconda fase è quella di "immunoattività", nella quale il sistema immunitario riconosce HBV e provoca estesa infiammazione nelle cellule del fegato. La terza fase è quella di "inattività" nella quale i pazienti mostrano valori persistentemente normali di alanina aminotransferasi (ALT) e bassi livelli di HBV DNA (<2000 IU / mL).

## La trasmissione di HBV si correla fortemente ai livelli di HBV-DNA



La quarta fase è infine caratterizzata da riattivazione tardiva dell'infezione con persistente o intermittente aumento dei livelli di HBV DNA e di transaminasi, insieme all'evidenza di danno epatico progressivo. Non in tutti i pazienti queste fasi avvengono in sequenza, ci sono infatti pazienti nei quali, almeno apparentemente, non si verificano tutte le fasi, ed infine ci sono soggetti che rimangono costantemente portatori inattivi di HBsAg.

Uno studio longitudinale che ha riguardato 68 pazienti HBeAg-negativi, non in trattamento ma seguiti prospetticamente, ha evidenziato che i soggetti che ottengono un calo > 1 logaritmo di HBsAg fra la visita iniziale e la visita finale vanno incontro più facilmente a eliminazione di HBsAg e ad una più forte soppressione della replica virale. Due altri studi condotti nei portatori inattivi hanno confermato che la eliminazione di HBsAg è precocemente segnalata da un maggior declino di HBsAg rispetto a quanto avviene nei pazienti che rimarranno HBsAg positivi. I livelli sierici di HBsAg, dopo spontanea sieroconversione anti-HBe, possono essere predittivi della clearance definitiva di HBsAg. Infatti questo evento appare più frequente fra i soggetti con livelli di HBsAg <100 IU/mL e nei soggetti con livelli di HBsAg compresi fra 100 and 999 IU/mL, rispetto ai soggetti con livelli più elevati di HBsAg. Utilizzando insieme HBsAg con HBV DNA può essere più semplice predire la eliminazione di HBsAg. Ciò è emerso dallo studio di Brunetto e collaboratori, che hanno riportato che se HBsAg <1000 IU/mL e HBV DNA <2000 IU/mL è possibile identificare correttamente i portatori inattivi di malattia con un valore predittivo positivo pari all' 88% e con un valore predittivo negativo del 97%.

In uno studio longitudinale condotto in Cina, livelli di HBsAg <1000 IU/mL e di HBV DNA <2000 IU/mL erano predittivi di HBsAg sieroclearance, con una probabilità cumulativa a 5 anni di HBsAg sieroclearance del 10%, che saliva al 23% a distanza di 8 anni. In un altro studio che ha riguardato 102 pazienti HBeAg-negativi, un cut-off di 2000 IU/mL di HBsAg dimostrava una maggiore sensibilità (87%) ed una più alta specificità (75%) per porre diagnosi di portatore inattivo.

## Quantificazione di HBsAg durante terapia antivirale

### Terapia con Peg-IFN nei pazienti HBeAg-positivi

I livelli di HBsAg si rivelano più bassi dopo terapia con Peg-interferon (Peg-IFN) sia nei soggetti HBeAg-positivi che nei negativi che vanno incontro a risposta virologica sostenuta. Un rapido declino di HBsAg è predittivo di sustained response, infatti la scarsa caduta di HBsAg a 12 e 24 settimane, dopo inizio della terapia, permette di identificare i soggetti non-responders. La mancanza di un significativo declino di HBsAg dopo 12 settimane di Peg-IFN è un forte predittore negativo di risposta nei soggetti HBeAg-positivi. Se i livelli di HBsAg sono inferiori a 1500 IU/mL alla 12 e 24 settimana di terapia la probabilità di sieroconversione anti-HBe è maggiore del 50% a distanza di 6 mesi dal termine del trattamento. Tale risposta appare significativamente inferiore nei soggetti con valori intermedi di HBsAg, compresi fra 1500-20,000 IU/mL (30%) o nei soggetti con livelli di HBsAg > 20,000 IU/mL (15%). Chan ha riportato una "sustained response" con sieroconversione anti-HBe e HBV DNA < 2000 IU/mL, nei 12 mesi successivi l'interruzione del trattamento con Peg-IFN, più frequentemente nei soggetti con HBsAg < 300 IU/mL a 6 mesi dall'inizio della terapia (62% vs 11%, P < 0.001). La maggiore risposta si riscontrava (75%) nei soggetti che esibivano un calo >1 log di HBsAg e livelli sierici di HBsAg < 300 IU/mL al 6 mese di terapia rispetto al 15% che si registra in pazienti che non ottenevano questo risultato ( P < 0.001).

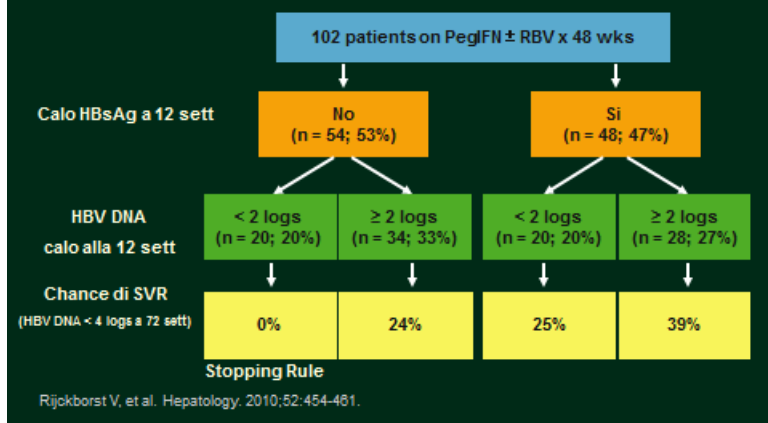
### Terapia con Peg-IFN nei pazienti HBeAg-negativi

Negli studi dei pazienti HBeAg-negativi che ricevevano Peg-IFNa-2a, una riduzione di 0.5 e 1 log di HBsAg alla settimana 12 e 24 di terapia permette di raggiungere la SVR con un valore predittivo maggiore del 90%. Questa informazione aiuta ad identificare precocemente alla 12 e 24 settimana di terapia i pazienti che più probabilmente otterranno la sustained response, e che pertanto dovranno proseguire la terapia sino alla 48 settimana.

Fra i 102 pazienti HBeAg-negativi, predominantemente infettati dal genotipo D, che venivano trattati con Peg-IFNa-2a con o senza ribavirina per 12 mesi, i livelli sierici di HBsAg e HBV DNA risultavano predittivi di non risposta.



## HBsAg e HBV DNA predicono la SVR nei pazienti HBeAg-Negativi in trattamento con PegIFN



Nessuno dei 20 pazienti con livelli di HBsAg immo­di­fi­cati e con caduta di HBV DNA <2 log otteneva una risposta a lungo termine intesa come HBV DNA <10,000 copie/mL e transaminasi normali a 6 mesi di terapia (100% NPV). Questo studio suggeriva la possibilità di introdurre una “stopping rule” alla 12 settimana per i pazienti HBeAg-negativi trattati con peginterferone.

Di recente è stata proposta una stopping rule alla 24 settimana: i pazienti con HBsAg >7500 IU/mL alla settimana 24 avevano una bassissima chance di raggiungere la SVR definita come HBV DNA <2000 IU/mL un anno dopo la fine della terapia.

Terapia con analoghi nel paziente naïve

I pazienti con epatite cronica trattati con lamivudina mostrano una graduale riduzione della concentrazione sierica di HBsAg senza ottenere la HBsAg clearance, mentre un aumento di HBsAg precede l’insorgenza della farmacoresistenza. In 21 pazienti HBeAg-negativi che venivano seguiti per 4 anni, Manesis ha riportato una riduzione media di HBsAg di 470 IU/mL, con un rate mensile di riduzione di HBsAg 7.7 UI. Ciò appare del tutto simile a quanto riferito da Brunetto e collaboratori che confermano il modesto declino di HBsAg durante le 48 settimane di trattamento con lamivudina di 122 pazienti HBeAg-negativi

Dati sulla cinetica di HBsAg nei pazienti in trattamento con Telbivudina

Nei pazienti HBeAg-positivi, l’efficacia della telbivudina ha causato un progressivo declino dei livelli di HBsAg rispetto al basale di 3.8 log dopo 24 settimane di terapia. Nel corso del primo anno di terapia sono stati osservati 3 profili differenti di caduta di HBsAg associati con differenti tassi di perdita di HBsAg: soggetti con calo più rapido (> 1 log - genotipo A) nel 20% dei casi, soggetti con calo più lento (0-1 log) osservato nel 45% dei pazienti ed un terzo gruppo di pazienti nei quali non si osservava alcun declino significativo di HBsAg. Il 25% dei soggetti con declino rapido erano HBsAg non detectabili a 3 anni, mentre nessuno dei soggetti del terzo gruppo andava incontro ad eliminazione di HBsAg. La capacità della telbivudina di ottenere questo effetto è stata confermata dall’osservazione effettuata nei 17 soggetti HBeAg-positivi che presentavano bassi livelli di HBsAg, <2 log dopo 2 anni di terapia, che si rivelava altamente predittiva di risposta sostenuta con livelli di HBV DNA <300 copie/mL, sierconversione di HBeAg e normalizzazione delle transaminasi dopo 2 anni di follow-up.

## Dati sulla cinetica di HBsAg nei pazienti in trattamento con Entecavir

In uno studio, HBsAg veniva determinato al basale e durante terapia in 33 pazienti HBeAg positivi e in 37 pazienti HBeAg-negativi. I primi mostravano una caduta media di 0.38 log alla settimana 48, che appariva più alta nei pazienti che andavano incontro a sieroconversione anti-HBe e che mostravano transaminasi più elevate al basale. Anche in questo caso la caduta di HBsAg appariva trascurabile nei soggetti HBeAg-negativi (0.10 log). In un altro studio che riguardava 28 soggetti HBeAg-positivi che ricevevano ETV per 21 mesi, HBsAg declinava rispetto al basale di 4.0 log dopo i primi 6 mesi di terapia. È interessante segnalare che fra i 5 pazienti che esibivano un calo >1 log rispetto al basale dopo 1 anno di trattamento si evidenziava la scomparsa di HBeAg nell'80% dei casi a 1 anno di distanza, mentre tale evento cadeva al 30% in quei soggetti che esibivano un calo minore di HBsAg.

## Dati sulla cinetica di HBsAg nei pazienti in trattamento con Tenofovir

In uno studio della durata di 3 anni che ha riguardato i pazienti HBeAg-positivi, quelli che eliminavano HBsAg erano quelli che a 24 settimane avevano il maggior declino dei livelli di HBsAg (2.41 vs 0.20 log). I pazienti HBeAg-negativi evidenziavano invece una caduta trascurabile dei livelli di HBsAg (0.20 log) rispetto al basale. In altri termini il declino di HBsAg è più rapido nei pazienti che elimineranno l'antigene HBs dopo 4 anni di trattamento.

## Terapia con analoghi nei pazienti resistenti

È interessante segnalare che nei pazienti resistenti alla lamivudina, il calo di HBsAg in coloro che raggiungono la non detectabilità del virus, grazie alla associazione con adefovir, è subottimale. Infatti in questi soggetti la riduzione di HBsAg, dopo 4 anni di terapia, era < 0.5 log e nessuno di questi pazienti eliminava HBsAg. Più interessanti erano i risultati di uno studio italiano che riguardava 88 pazienti con HBV-DNA che si manteneva negativo da almeno 3 anni e nei quali HBsAg progressivamente declinava nel tempo. Come regola generale, la caduta di HBsAg è meno intensa nei pazienti HBeAg-negativi rispetto ai pazienti HBeAg-positivi. Basandosi sulla cinetica di HBsAg noi possiamo stimare che il tempo necessario per conseguire la perdita di HBsAg è di almeno 10 anni nei soggetti responders alla terapia, mentre questo tempo può essere maggiore di trenta anni nei non responders

## Conclusioni

HBsAg è un test importante perché non solo serve a definire l'attività della malattia ma può anche predire la risposta alla terapia. Il riscontro di bassi livelli di HBsAg e di HBV-DNA può accuratamente identificare il vero portatore inattivo di malattia che necessita di follow-up ma non di trattamento. Inoltre sulla base dei dati relativi alla quantificazione di HBsAg è possibile ipotizzare una response guided therapy nei soggetti in trattamento con Peg-IFN.

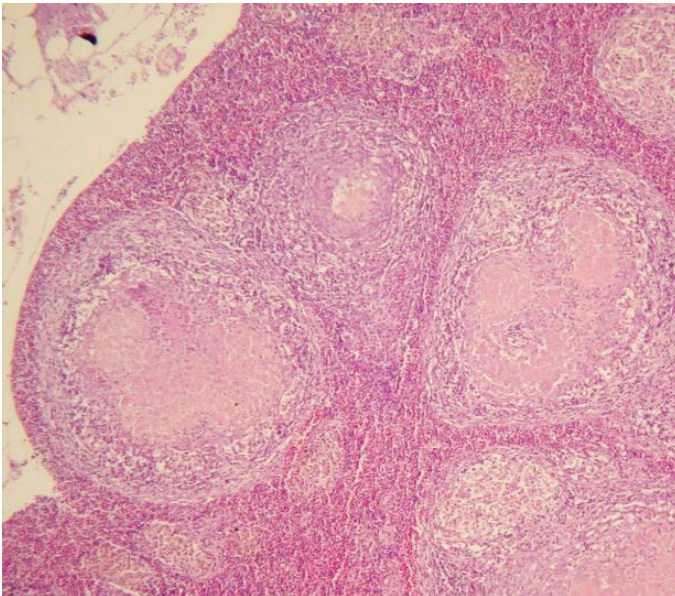
Infatti in accordo con i dati della letteratura il trattamento può essere sospeso alla 12 settimana nei non responders che diventano candidati ad una terapia con NUC. Ma la caduta di HBsAg può essere utile anche per i soggetti che già sono in trattamento con NUC, soprattutto se HBeAg positivi, dal momento che il progressivo declino di HBsAg preannuncia la clearance di HBsAg. Ciò serve ad incrementare il rapporto costo/efficacia della terapia con oligonucleotidi. Infine nuovi approcci di associazione terapeutiche potranno essere valutati prendendo in considerazione questo nuovo elemento.

Sino ad ora lo studio di HBsAg siero è stato utilizzato come marker qualitativo per la diagnosi di infezione da HBV, e l'epatite cronica B è stata definita come la persistenza di HBsAg in circolo per più di 6 mesi. La scomparsa di HBsAg è il migliore risultato che si possa ottenere con terapia antivirale e a supporto di ciò vi è l'evidenza che quando questo si verifica incrementa l'aspettativa di vita e si riduce la probabilità di andare incontro a scompenso epatico o di sviluppare HCC. Nonostante l'importanza clinica della clearance di HBsAg, questo evento non è stato incluso come end-point primario nei processi di trattamento a causa della bassa frequenza con la quale tale evento si presenta in corso di terapia. In alternativa, sono stati utilizzati marcatori surrogati sierologici e virologici. Così nei pazienti HBeAg-positivi, gli end point di trattamento comprendono la perdita di HBeAg con o senza sieroconversione anti-HBe. Questo è considerato come un punto finale soddisfacente perché è stato dimostrato associarsi a una prognosi migliore. In pazienti HBeAg-positivi che non raggiungono sieroconversione HBe, così come in pazienti HBeAg-negativi l'obiettivo più desiderabile è quello di ridurre HBV DNA al più basso livello possibile, idealmente al di sotto del limite inferiore di rilevamento del reale-time PCR (10-15 unità internazionali [UI] / ml), per garantire un grado di soppressione virologica, che porterà poi alla remissione biochimica, al miglioramento istologico e alla prevenzione delle complicanze. Purtroppo nessuno di questi surrogati possono essere considerati affidabili di guarigione clinica. A questo proposito, studi longitudinali a lungo termine di soggetti portatori inattivi hanno riferito che il 15-24% ha sviluppato epatite cronica HBeAg-negativa e il 1-17% è ritornato HBeAg positivo.

### **Trattamento della cirrosi HBV correlata**

Nell'epatite B lo spettro di malattia è variabile potendosi riscontrare diversi quadri di danno epatico che vanno da forme di inattività, nelle quali il paziente è solamente portatore di HBsAg, a forme severe ed evolute di epatite cronica che ormai configurano lo stato di cirrosi (20% dei casi). La cirrosi epatica e l'epatocarcinoma sono responsabili di oltre un milione di morti l'anno e rappresentano il 5-10% dei casi di trapianto di fegato. Morbilità e mortalità nei pazienti con epatite cronica sono legati alla persistenza della replicazione virale. L'obiettivo della terapia antivirale, nei pazienti cirrotici, è quello di prevenire la progressione di malattia verso lo stadio terminale e verso il carcinoma epatocellulare e la morte. Questo obiettivo può essere raggiunto se la replica virale viene soppressa in modo sostenuto, con conseguente remissione biochimica, miglioramento istologico e prevenzione delle complicanze. I pazienti con cirrosi richiedono terapia a lungo termine ed un attento monitoraggio per rilevare la resistenza e prevenire riacutizzazioni e altre complicazioni come l'ipertensione portale o l'insufficienza epatica.

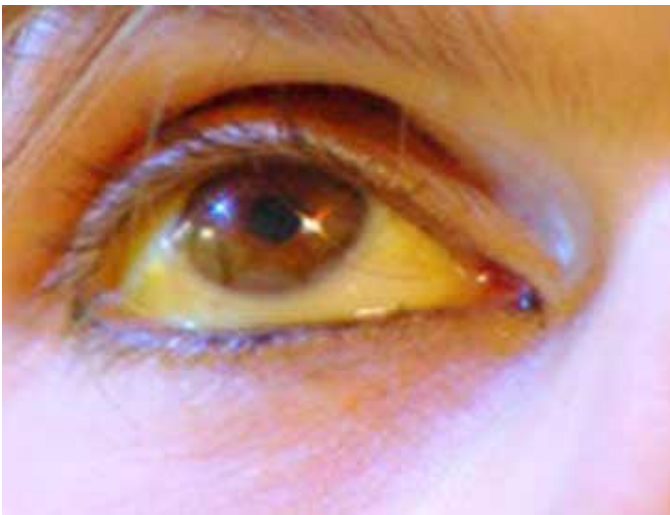
Il rischio di sviluppare cirrosi è molto basso nei portatori inattivi, inferiore a 1 per 1000 persone l'anno. Nei pazienti HBeAg positivi il rischio di sviluppare cirrosi varia dal 1,6 a 3,8% e l'incidenza cumulativa a 5 anni è del 8-17%. Invece il rischio di cirrosi è maggiore nei pazienti HBeAg-negativi: il tasso annuale di incidenza varia infatti dal 2,8 al 9,7% e l'incidenza cumulativa a 5 anni varia dal 13 al 38%. L'incidenza cumulativa a 5 anni di scompenso epatico è prossima al 20%. Mentre la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è 80-86% nei pazienti con cirrosi compensata, e scende al 14-35% nei pazienti con cirrosi scompensata. L'incidenza annuale di cancro al fegato nella cirrosi da epatite B varia dal 2 al 3,7% e l'incidenza cumulativa a 5 anni di HCC in pazienti cirrotici è del 10-17%. Cirrosi ed epatocarcinoma fortunatamente non sono frequenti nei bambini che si trovano solitamente nella fase di immuno-tolleranza caratterizzata da HBeAg positività, alti livelli di replicazione dell'HBV, livelli normali di transaminasi e nessun danno al fegato. La cirrosi infatti è osservata nel 3-4% dei casi negli studi di coorte di bambini caucasici e risultati simili sono riportati in uno studio di coorte da Taiwan. Anche l'epatocarcinoma è una complicanza rara che è stata riportata nel 2% dei bambini con cirrosi HBV correlata.



Alti livelli di replicazione virale si associano a un maggior rischio di cirrosi e di complicanze ad essa correlate. La ritardata sierconversione anti-HBe o la sieroreversione, dopo spontanea sierconversione, si associano ad aumentato rischio di sviluppare cirrosi. La sopravvivenza a 5 anni, nei pazienti affetti da cirrosi, aumenta quando si riesce ad ottenere la completa soppressione della replica virale. Sia la terapia con interferone che quella attuata con analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno mostrato di ridurre il

rischio di scompenso epatico e di epatocarcinoma in questi pazienti e di aumentarne la sopravvivenza. Il precoce trattamento con analoghi nucleosidici si associa a rapida soppressione virale, miglioramento del Child-Pugh score e ad aumentata sopravvivenza. Il problema in questi pazienti da evitare è l'insorgenza delle resistenze che possono compromettere irrimediabilmente il risultato clinico. In questo setting di pazienti che richiedono un trattamento a lungo termine, poiché l'infezione non può essere completamente eradicata, dobbiamo preferire i NUC con più alta barriera genetica e più basso rischio di resistenze. Due tipi di farmaci e due strategie diverse sono a nostra disposizione: un trattamento di durata definita con interferone oppure un trattamento a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici. In questo ambito la risposta al trattamento è definita in modo diverso a seconda della strategia che noi poniamo in essere. Infatti se scegliamo il trattamento con interferone la risposta virologica è raggiunta se i livelli di HBV-DNA cadono al di sotto di 2000 IU/ml dopo 24 settimane di terapia, invece se adottiamo il trattamento con analoghi la risposta virologica viene considerata raggiunta solo se HBV-DNA non è più

detectabile con tecnica PCR real-time ( $< 10\text{-}15$  UI/ml) dopo 48 settimane di terapia. La risposta sierologica è invece definita come sieroconversione anti-HBe nei pazienti HBeAg positivi. L'introduzione della terapia antivirale in un paziente con cirrosi HBV correlata deve avvenire anche in presenza di bassi livelli replicativi di HBV-DNA ( $< 2000$  UI/ml) e di transaminasi normali al fine di ottenere una rapida e profonda soppressione della replica virale. Pertanto il trattamento a lungo termine con analoghi è raccomandato nei pazienti con cirrosi epatica HBV-correlata, a prescindere dalla sieroconversione. Analoghi come ad esempio entecavir e tenofovir, potenti inibitori di HBV, hanno un'alta barriera genetica per la resistenza e possono essere efficacemente utilizzati come monoterapia di prima linea nei pazienti cirrotici. La telbivudina è un inibitore potente, ma ha una bassa barriera genetica alla resistenza, mentre la lamivudina sebbene rappresenti una terapia economica, genera tassi molto elevati ed inaccettabili di resistenza. Remissione biochimica, soppressione virale sostenuta, sieroconversione anti-HBe in pazienti HBeAg-positivi, miglioramento delle attività istologica con regressione della fibrosi e riduzione delle complicanze sono gli obiettivi del trattamento, soprattutto nella grave malattia del fegato. In pazienti HBeAg-positivi, i tassi di HBV DNA non sono rilevabili a 1 anno nel 67% e 74% dei pazienti in trattamento con entecavir e tenofovir rispettivamente. In pazienti HBeAg-negativi, livelli detectabili di HBV DNA non sono rilevabili a 1 anno nel 90 e 91% dei trattati con entecavir e tenofovir, rispettivamente. Con entecavir e tenofovir il rischio di resistenza a 2 e 4 anni è inferiore a 1%. Con lamivudina, telbivudina e adefovir, il rischio di resistenza è principalmente osservata nei pazienti che hanno un lento declino di HBV DNA e che hanno HBV DNA rilevabile dopo 24 settimane di trattamento. Nei pazienti con cirrosi, la lamivudina ha ridotto significativamente il rischio di progressione verso lo scompenso della malattia e verso l'epatocarcinoma anche se questo beneficio è stato ostacolato dalla insorgenza di resistenza.

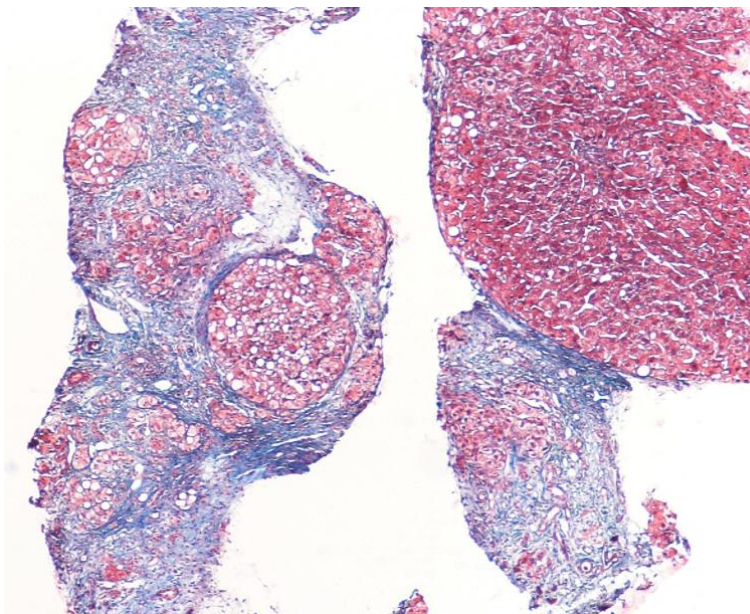


La lamivudina, utilizzata nella cirrosi scompensata, ha ridotto il tasso di mortalità e la necessità di trapianto in pazienti che avevano criteri clinici e biologici per il trapianto. La metà dei candidati per OLT trattati con lamivudina non sarà trapiantato a causa di un miglioramento della funzione epatica ottenuto grazie al trattamento. La metà dei pazienti trapiantati che hanno ricevuto lamivudina prima di OLT hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti dopo

il trapianto che non hanno ricevuto il farmaco. La recidiva post-trapianto dell'infezione cronica da HBV è la principale causa di morbidità e di mortalità dopo OLT ed è fortemente legata ai livelli di HBV DNA pre-trapianto. Dunque la terapia antivirale deve essere iniziata presto nei pazienti cirrotici gravi a causa di un sottogruppo di soggetti che può morire nonostante la terapia in atto.

Diversi studi recenti suggeriscono peraltro che la soppressione dell'attività necroinfiammatoria ottenuta grazie alla soppressione della replica virale può comportare la regressione della cirrosi almeno nei casi in cui il trattamento farmacologico sia stato iniziato in tempo utile.

La reversibilità della cirrosi con trattamento efficace è ormai stato dimostrato nel 10-30% dei pazienti trattati. In questo ambito è comunque mandatorio il controllo sugli altri fattori di rischio evolutivo. Pertanto in questa categoria di pazienti bisogna vigilare sulle comorbidità che possono vanificare i risultati ottenibili grazie alla soppressione duratura della replica virale. Bisogna anche precisare che in questi pazienti non è raccomandato sospendere il trattamento neppure in presenza di sieroconversione o di perdita di HBsAg. Infatti la persistenza di cccDNA negli epatociti infetti rende possibile la riattivazione dopo cessazione della terapia antivirale. Solamente la regressione della cirrosi, documentata istologicamente, potrebbe comportare la scelta di sospendere il trattamento mantenendo una stretta sorveglianza che richiede il monitoraggio di HBV DNA, ogni 3 mesi così da svelare in tempo l'eventuale riattivazione virale. Dunque una soppressione virale sostenuta e completa è necessaria nei pazienti cirrotici. Il trattamento a lungo termine con tenofovir o entecavir, i farmaci più potenti con profilo di resistenza ottimale, è consigliato come trattamento di prima linea nei pazienti con cirrosi epatica HBV-correlata, soprattutto in presenza di cirrosi scompensata, a prescindere dallo status di HBeAg. In caso di fallimento terapeutico, è importante verificare sia la aderenza alla terapia che l'eventuale insorgenza di resistenza. Per la terapia di seconda o terza linea, la strategia di salvataggio è un "add-on" di un secondo farmaco che non abbia resistenza crociata.



La soppressione virale sostenuta, ottenuta grazie ad un efficace trattamento antivirale, porta ad un miglioramento della necro-infiammazione che conduce anche all'attivazione di meccanismi di fibrinolisi, venendosi così a ridurre la morbilità e la mortalità correlata, con potenzialità di regressione della cirrosi. Ma la cirrosi dovrà essere continuamente monitorata, anche quando HBV DNA si troverà ad essere non più detectabile, al fine di individuare precocemente epatocarcinoma, insufficienza epatica ed ipertensione portale.