

Effetto precoce dell'add on di adefovir dipivoxil in un cardiotrapiantato con epatite B e resistenza alla lamivudina

Emanuele Durante Mangoni e Riccardo Utili

U.O.C. Medicina Infettivologica e dei Trapianti – A.O. Monaldi, Napoli

Introduzione

L'epatite cronica da HBV HBeAg negativa può presentare un decorso aggressivo nell'ospite immunocompromesso. A fasi di quiescenza clinico-patologica possono seguire fasi caratterizzate da importanti riacutizzazioni e accelerata progressione del danno epatico^{1,2}. Si ritiene attualmente che la patogenesi del danno epatico in corso di epatite cronica da HBV sia prevalentemente immunomediata³.

Ciononostante, a seguito dell'instaurazione di un trattamento immunosoppressivo, i pazienti con epatite cronica B HBeAg negativa possono passare da uno stato di portatore inattivo, con bassi livelli di replicazione virale, a uno caratterizzato da incremento della viremia e, successivamente, riattivazione biochimica con rialzo delle transaminasi^{4,5}. Un ruolo importante in questo equilibrio tra virus e ospite potrebbe essere rivestito dalla immunoricostruzione, che spesso consegue alla progressiva graduale attenuazione del trattamento immunosoppressivo³, come accade dopo un trapianto d'organo.

La storia naturale dell'epatite B nel soggetto ricevente trapianto d'organo è stata radicalmente modificata dall'introduzione della profilassi o della terapia *pre-emptive* con lamivudina^{6,7}. Tuttavia, a causa della bassa barriera genetica di questo farmaco, è frequente la riattivazione virologica o biochimica dell'epatite B sotto trattamento. In questi casi, l'aggiunta di adefovir dipivoxil rappresenta l'attuale standard terapeutico. Adefovir è considerato un farmaco antivirale dotato di bassa potenza antivirale ai dosaggi attualmente raccomandati. Inoltre è stato dimostrato che la rapidità di insorgenza e la persistenza dell'effetto antivirale è tanto più elevata quanto più bassa è la viremia HBV al momento della sua introduzione in terapia⁸.

In questo report, viene presentata la storia clinica di un paziente cardiotrapiantato con epatite B, la cui riattivazione sotto terapia con lamivudina è stata trattata, con efficacia superiore alle attese, mediante l'aggiunta in terapia di adefovir dipivoxil.

Caso clinico

Nel 2004 un uomo di 40 anni si presenta all'osservazione riferendo dispnea da sforzo progressivamente ingravescente. Il paziente era stato sottoposto 14 anni prima a splenectomia e a cicli di chemioterapia antitumorale e radioterapia mediastinica per linfoma non-Hodgkin. Nel corso dell'iter oncologico era stato anche emotrasfuso. La valutazione eseguita per definire la causa della dispnea evidenzia una grave cardiopatia dilatativa con indicazione a trapianto di cuore.

Nell'ambito degli esami diagnostici propedeutici all'inserimento in lista d'attesa per il trapianto, viene riscontrata la positività dell'HBsAg, in presenza di valori normali di ALT e AST e di un quadro ecografico non suggestivo di evoluzione sclerosante del fegato. Il paziente presenta altresì moderati livelli sierici di HBV-DNA (9×10^6 UI/mL). A causa della necessità di trattamento anticoagulante continuativo e per l'instabilità emodinamica, il paziente non viene sottoposto ad accertamento istologico mediante agobiopsia epatica.

All'atto dell'iscrizione in lista d'attesa per trapianto viene iniziata terapia antivirale con lamivudina alla dose di 100 mg/die. Dopo circa 3 mesi il paziente viene sottoposto a trapianto cardiaco e inizia trattamento immunosoppressivo con ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisone. Alla dimissione il controllo dell'HBV-DNA mostra netta riduzione della viremia (3×10^2 UI/mL). Ai controlli trimestrali successivi, nel corso dei 24 mesi seguenti, si osserva progressiva negativizzazione dell'HBV-DNA con transaminasi persistentemente normali. Dopo 9 mesi di terapia, a causa dell'incremento dei valori della creatinemia (verosimile nefrotossicità da ciclosporina), la dose di lamivudina viene ridotta a 50 mg al giorno.

Trascorsi i primi 2 anni di terapia antivirale, persistendo condizioni cliniche buone, a causa degli impegni lavorativi, il paziente comincia a non presentarsi ai controlli ambulatoriali di routine. Contemporaneamente, egli ottiene che sia il medico di medicina generale a rinnovare il libretto individuale terapeutico di prescrizione del farmaco antivirale. Per questo prosegue la terapia con lamivudina a dosi ridotte, senza tuttavia effettuare visite specialistiche, né ulteriori determinazioni dell'HBV-DNA. I livelli di transaminasi restano nei limiti della norma. Parallelamente, in assenza di segni di rigetto del *graft*, l'intensità del trattamento antivirale viene progressivamente attenuata secondo gli standard di cura.

A inizio 2008 il paziente si presenta in reparto, al di fuori dell'orario di visita ambulatoriale, e chiede un colloquio per sapere se è ancora necessario assumere il far-

maco antivirale prescritto prima del trapianto, essendo le transaminasi persistentemente normali. Riferisce, altresì, una scarsa aderenza al trattamento con frequente mancata assunzione della dose giornaliera.

Viene consigliata la prosecuzione della terapia con lamivudina e richiesta una determinazione urgente dell'HBV-DNA quantitativo, che risulta positivo con presenza di elevata carica virale ($>1,10 \times 10^8$ UI/mL). Le transaminasi e le IgM anti-HBc risultano, invece, nei limiti. Si decide, pertanto, di eseguire la determinazione del profilo molecolare di resistenza di HBV, mediante amplificazione e sequenziamento diretto della regione genomica codificante per la polimerasi virale.

Come mostrato nella tabella che segue, l'analisi molecolare evidenzia la presenza nel sangue periferico di una variante HBV caratterizzata da ambedue le mutazioni (204 e 180) che conferiscono, rispettivamente, resistenza alla lamivudina e aumentata *fitness* replicativa compensatoria. In aggiunta, vengono rilevate altre due mutazioni di significato incerto a livello dei codoni corrispondenti agli aminoacidi 267 e 274 della sequenza aminoacidica di HBV. Infine si osserva l'assenza di mutazioni che conferiscono resistenza all'effetto antivirale di adefovir dipivoxil.

Posizione aminoacidica	173	180	181	204	236	267	274
Aminoacido	V	M	A	V	N	L	G
Fenotipo	<i>wild type</i>	mutato	<i>wild type</i>	mutato	<i>wild type</i>	mutato	mutato
Effetto biologico	-	↑ C.R. LAM-R	ADV-S	LAM-R	ADV-S	N.D.	N.D.

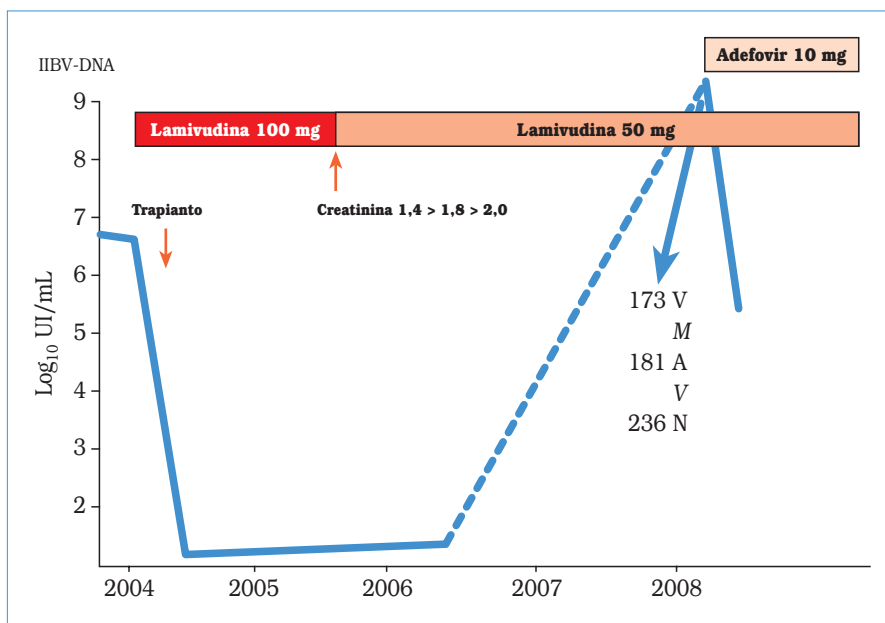
C.R. = capacità replicativa; LAM = lamivudina; ADV = adefovir; R = resistente; S = sensibile; N.D. = non determinata.

Sulla base di questi rilievi viene prescritto al paziente di aggiungere in terapia adefovir dipivoxil. Sebbene la clearance della creatinina (circa 45 mL/min) imponesse, secondo scheda tecnica, di utilizzare una dose ridotta di adefovir (10 mg ogni 48 ore), previo consenso informato del paziente, viene deciso di intraprendere la terapia utilizzando la dose piena di 10 mg ogni 24 ore.

La terapia viene ben tollerata e si ottiene una completa aderenza al trattamento. Dopo 2 settimane, viene eseguito il primo controllo della viremia, che risulta ridotta a $2,1 \times 10^6$ UI/mL. Tale risultato indica una notevolissima riduzione della viremia

indotta da adefovir, pari ad almeno 2 logaritmi, in soli 15 giorni di terapia. Una seconda determinazione della viremia a distanza di 40 giorni da quest'ultima conferma la risposta *all'add on* di adefovir, documentando una ulteriore riduzione della viremia di 1 logaritmo ($2,03 \times 10^5$ UI/mL). Il paziente prosegue attualmente questo schema terapeutico senza presentare modificazione dei parametri di funzione renale. I test di funzione epatica e gli indici di citolisi restano normali.

L'intero decorso clinico-virologico del paziente è sintetizzato schematicamente nella figura che segue.



Commento e conclusioni

Questo caso clinico riveste interesse per almeno 3 motivi:

- 1) dimostra che adefovir - contrariamente a quanto attualmente si ritiene - può avere in alcuni casi una notevole potenza antivirale, specie quando utilizzato nei confronti di ceppi lamivudino-resistenti;
- 2) evidenzia come non siano ancora del tutto noti i fattori che sono alla base della

riattivazione biochimica che segue la ripresa della replicazione virale a seguito di insorgenza di resistenza genotipica a un analogo;

- 3)** sottolinea uno dei potenziali rischi del trattamento a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici in pazienti già affetti da altre condizioni morbose e politrattati: la scarsa aderenza al trattamento e il monitoraggio dell'efficacia.

In relazione al primo punto è necessario considerare che in questo caso l'adefovir è stato utilizzato certamente a dosi superiori a quelle raccomandate sulla base della effettiva funzione renale. Infatti, in un paziente con *clearance* della creatinina stabilmente inferiore a 50 mL/min, la somministrazione di dosi standard di adefovir (10 mg/die) ha verosimilmente aumentato la quantità di farmaco biologicamente attivo disponibile ed efficace. È da sottolineare che, almeno nel breve periodo, tale provvedimento non ha determinato alcun peggioramento della funzione renale. Questo dato aneddotico suggerisce che in casi selezionati, allorquando i rischi di compromissione funzionale renale siano bassi e sussista la possibilità di monitorare sovente il paziente, quando sia necessario esplicitare una più potente azione antivirale, sarà interessante verificare efficacia e sicurezza di dosi di adefovir superiori a 10 mg/die. La descritta bassa potenza antivirale di adefovir è infatti probabilmente causata dalla limitazione di dose correlata alla tossicità renale, e non da una intrinseca proprietà della molecola.

Per quanto attiene il secondo punto, questo caso clinico suggerisce che il *flare* biochimico non sia una conseguenza invariabile della resistenza genotipica a lamivudina. Nei due anni durante i quali il paziente non ha eseguito determinazioni dell'HBV-DNA, il trattamento immunosoppressivo è stato, come da protocollo standard, significativamente attenuato; per questo, parallelamente alla ripresa della replicazione virale, la parziale immunoricostruzione avrebbe dovuto causare la ripresa dell'attività citolitica della malattia. I meccanismi che hanno sotteso la mancata riattivazione dell'epatite in questo paziente restano ignoti. La precedente malattia oncoematologica e le ricadute, in termini di funzione immunitaria, della pregressa irradiazione mediastinica (timectomia funzionale) e della splenectomia potrebbero aver svolto un ruolo.

Infine, questo caso clinico sottolinea ulteriormente la necessità, da parte dello specialista, di precisare con chiarezza al paziente le possibili conseguenze della mancata aderenza a un trattamento antivirale efficace, ma gravato dal difetto di dover essere proseguito quasi sempre per tutta la vita con la massima continuità.

In conclusione, l'adefovir si è rivelato un farmaco antivirale potente ed efficace in

un paziente immunocompromesso ad alto rischio di complicanze, dopo l'insorgenza di resistenza a lamivudina. Ulteriori studi sono necessari al fine di meglio definire i meccanismi che sottendono la riattivazione biochimica dell'epatite a seguito della ripresa della replicazione virale nell'ospite immunocompromesso. Speciale attenzione deve essere posta dal medico al fine di garantire una elevata aderenza alla terapia con analoghi nel paziente con epatite B associata a importanti comorbidità.

Bibliografia

- (1) Lunel F, Cadranel JF, Rosenheim M, Dorent R, Di-Martino V, Payan C, Fretz C, Ghossoub JJ, Bernard B, Dumont B, Perrin M, Gandjbachkh I, Huraux JM, Stuyver L, Opolon P. *Hepatitis virus infections in heart transplant recipients: epidemiology, natural history, characteristics, and impact on survival*. Gastroenterology 2000;119:1064-74.
- (2) Fagioli S, Minniti F, Pevere S, Farinati F, Burra P, Livi U, Naccarato R, Chiaramonte M. *HBV and HCV infections in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 2001; 20:718-24.
- (3) Rehermann B, Nascimbeni M. *Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection*. Nat Rev Immunol 2005;5(3):215-29.
- (4) Wedemeyer H, Pethig K, Wagner D, Flemming P, Oppelt P, Petzold DR, Haverich A, Manns MP, Boeker KH. *Long-term outcome of chronic hepatitis B in heart transplant recipients*. Transplantation 1998; 66(10):1347-53.
- (5) Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, Antoine M, Peny MO, Liesnard C, Vereerstraeten P, Cogan E, Adler M, Abramowicz D. *Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature*. Transplantation 1998; 66(7):883-6.
- (6) Goffin E, Horsmans Y, Cornu C, Squifflet JP, Pirson Y. *Lamivudine inhibits hepatitis B virus replication in kidney graft recipients*. Transplantation 1998; 66(3):407-9.
- (7) Huang MA, Lok AS. *Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation*. Clin Liver Dis 2003; 7(3):521-36.
- (8) Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. *Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine*. Hepatology 2005;42(6):1414-9.