Trattamento dell'epatite cronica B: poche le evidenze

Data 31 agosto 2009
Categoria infettivologia

Secondo un'ampia revisione della letteratura ancora non sappiamo se i trattamenti approvati per il trattamento dell'epatite cronica B siano in grado di incidere su end-point "hard" come l'evoluzione in epatocarcinoma e i decessi.

Esistono sette trattamenti approvati per la terapia dell'epatite cronica B negli adulti: interferone, peg-interferone, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina, tenofovir disoproxil fumarato.
Nei bambini sono approvati l'interferone e la lamivudina.
Gli RCT attualmente disponibili evidenziano risultati incoraggianti a breve termine su outcomes surrogati come il livello di DNA virale nel siero, le transaminasi e il quadro istologico. Ci sono però poche evidenze che le terapie funzionino riducendo gli esiti clinici "hard" a lungo termine (sviluppo di cancro epatocellulare e decessi). Rimane inoltre ancora irrisolta la questione di quali pazienti potrebbero trarre beneficio dalla terapia e quando iniziare il trattamento.
Per fare il punto sulla questione è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura di studi pubblicati tra il 1990 e il 2008. In 16 RCT (4431 pazienti) la terapia non ha migliorato gli outcomes clinici, ma i trials avevano scarso potere statistico. In 60 RCT che hanno valutato esiti intermedi, nessu singolo trattamento ha migliorato tali esiti. Evidenze di bassa qualità suggeriscono che l'interferone 2b favorisce la clearance dell'HBsAg (2 RCT per 211 pazienti). Evidenze di qualità moderata mostrano che l'adefovir normalizza le ALT (2 RCT per 600 pazienti) e che la lamivudina porta alla clearance dell'HBeAg (2 RCT per 351 pazienti). Evidenze di qualità moderata mostrano che l'interferon 2b porta alla clearance dell'HBsAg (3 RCT per 351 pazienti), sieroconversione (2 RCT per 304 pazienti) e normalizzazione delle ALT (2 RCT per 131 pazienti). Il peginterferon 2a vs lamivudina ha migliorato la sieroconversione dell'HBeAg (1 RCT per 814 pazienti) e la normalizzazione delle ALT (2 RCT per 905 pazienti). Il trattamento con peginterferon 2a + lamivudina migliora la clearance dell'HBsAg rispetto alla sola lamivudina (1 RCT per 543 pazienti) e la normalizzazione delle ALT (2 RCT per 905 pazienti).
Gli eventi avversi durante la terapia si verificano in più del 50% dei trattati, ma non sono associati ad un aumento delle sospensioni del trattamento. Tuttavia molti studi hanno escluso pazienti con comorbidità (insufficienza epatica o renale o altre patologie importanti).
Gli autori concludono che non vi sono al momento evidenze sufficienti per valutare l'efficacia dei trattamenti proposti per l'epatite cronica B su end-point hard e sarebbero necessarie ulteriori ricerche per fornire raccomandazioni circa la terapia ottimale.

Fonte:

1. Sorrel MF et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. Ann Intern Med 2009 Jan 20; 150:104-110
2. Shamliyan TA et al. Antiviral Therapy for Adults with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. Ann Intern Med 2009 Jan 29; 150: 11-124

Commento di Renato Rossi

Questa importante revisione, effettuata sotto l'egida dei National Institutes of Health americani, suggerisce che non sappiamo ancora se le attuali terapie antivirali usate nel trattamento dell'epatite cronica B siano o meno in grado di ridurre gli esiti clinici che veramente contano per il paziente, come per esempio il rischio evolutivo in epatocarcinoma o i decessi. Purtroppo i farmaci raccomandati dalla varie linee guida contano al loro attivo solo studi di dimensioni piccole o relativamente piccole, di durata limitata e che hanno valutato soprattutto outcomes surrogati come la clearance del virus o la normalizzazione degli enzimi epatici. In più gli autori evidenziano un' importante eterogeneità tra i vari trials. Tutto questo non permette di trarre conclusioni affidabili basate su evidenze forti.
E' ovvio che sarebbero necessari RCT con casistica molto numerosa e di lunga durata per valutare sia l'impatto della terapia sulla sopravvivenza sia l'efficacia relativa dei vari trattamenti tra loro con studi di paragone diretto. Ma trials di questo tipo sono molto onerosi da condurre sia in termini economici che di risorse umane: per questo, in mancanza d'altro, le autorità regolatorie si devono accontentare di studi su end-point surrogati, nella presunzione ragionevole che ad un miglioramento di questi corrisponda anche un reale beneficio clinico. Tuttavia un margine di dubbio rimane: come insegna l'esperienza, non sempre effetti sugli end-point surrogati si traducono in riduzione di eventi clinicamente importanti.
Si stima che ci siano, a livello modiale, circa 400 milioni di soggetti affetti da infezione da HBV e che ogni anno più di mezzo milione di persone muoia a causa di complicanze (cirrosi, epatocarcinoma) o per una forma acuta. Come dimostrano i due lavori pubblicati dai NHI americani il lavoro da fare è ancora tanto, sia nella elaborazione di criteri ottimali di scelta dei candidati alla terapia, sia nello studio degli esiti a lungo termine.
La vera rivoluzione però sarebbe quella di poter estendere i benefici della vaccinazione anti HBV non solo ai nuovi nati dei paesi occidentali, ma anche a quelli delle nazioni più povere in cui questo tipo di profilassi non è attuata.