

Nota 32 BIS Nota eliminata dal 07/03/2008 (G.U. n. 45 del 22/02/2008)

<p>- lamivudina</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none">- epatite cronica B HBV-DNA-positiva, in soggetti con malattia rapidamente evolvente verso l'insufficienza epatica grave o in lista attiva per trapianto o con malattia evolutiva e avanzata in cui l'interferone sia controindicato o non tollerato o inefficace;- per l'impiego post-trapianto;- per il trattamento e per la prevenzione delle riasacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in portatori cronici di HbsAg.
---------------------	--

Motivazioni e criteri applicativi:

Nei pazienti con epatite B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa (il 90% dei casi di epatite B attualmente in Italia), la lamivudina negativizza HBV-DNA e normalizza ALT in una percentuale di pazienti del 65-80% alla fine del primo anno di trattamento, del 50-60% alla fine del secondo e del 30-40% alla fine del terzo anno (1). La sospensione del trattamento è seguita dalla riattivazione dell'epatite nel 90% dei responders (2).

Il problema della lamivudina è l'emergere, durante il trattamento, di mutanti dell'HBV parzialmente o totalmente resistenti e, soprattutto, le segnalazioni, che sembrano in crescendo, di riasacerbazioni molto gravi e anche fatali in relazione all'emergere dei mutanti (3), particolarmente in cirrotici (valori di transaminasi elevati fino al range dell'epatite acuta, tendenza all'aumento della bilirubina e alla riduzione dell'attività protrombinica). Anche se non ancora precisamente quantificabile, questo rischio non è irrilevante (5-7). D'altra parte, anche la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riasacerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (4).

La lamivudina va quindi limitata ai soggetti con forme evolutive e avanzate di epatite B (ovvero in cui siano dimostrabili alla biopsia ponti porto-centrali o vi siano segni clinici di cirrosi) nei quali non è indicata o è inefficace o non tollerata la terapia con interferone che rimane la terapia di prima linea (7, 8).

Nell'epatite cronica HBeAg positiva la lamivudina può essere sospesa 3-6 mesi dopo la clearance di HBeAg. La durata minima di trattamento è un anno. La prosecuzione del trattamento nei pazienti senza sieroconversione e/anti e va valutata tenendo presente il rischio di lamivudino-resistenza.

Non esistono né dati da trial controllati, né un consenso unanime sulla durata ottimale della terapia con lamivudina nei pazienti con epatite HBeAg negativa né sull'utilità di proseguire il trattamento con lamivudina nei pazienti con infezione da ceppi mutanti resistenti, nei pazienti che non sono in lista per trapianto e che non hanno presentato una malattia epatica in fase di scompenso (7, 8). È stato dimostrato che la terapia con altri antivirali impiegata tempestivamente, è in grado di indurre un controllo della replicazione di questi ceppi mutanti ed una remissione delle riacutizzazioni di epatite, consentendo anche il trapianto di fegato (9). Sarà da valutare quale sia la durata ottimale di una terapia antivirale anti HBV e quale sia, nel lungo periodo (più di 2 anni), l'incidenza di comparsa di mutanti resistenti anche con l'impiego dei nuovi antivirali.

Nel post-trapianto, la lamivudina appare efficace sia per la prevenzione sia per il trattamento della recidiva (10); per la prevenzione, è stata usata sia da sola (11) sia in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (12).

L'uso della lamivudina post-trapianto non è fra le indicazioni autorizzate in scheda tecnica; per la sua importanza è stato inserito nella Legge 648/96.

In uno studio preliminare, la lamivudina si è rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (13).

Bibliografia

1. Hadziyannis SJ, et al. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; **23**:81-8.
2. Almasio P, et al. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al Eds. Evidence-based Gastroenterology and Hepatology. London: BMJ Books, 1999;305-19.
3. Liaw YF, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD Motif mutation during Lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;**30**:567-72.
4. Honkoop P, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of Lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;**32**:635-9.
5. Lampertico P, et al. YMDD mutanys, hepatocellular carcinoma and hepatic decompensation in patients with HBV-related cirrhosis treated long term with lamivudine monotherapy *Dig Liv Dis* 2001; **33**:104.
6. Di Marco et al. The course of anti-HBe/HBVDNA positive chronic liver disease during long term lamivudine treatment. *J Hepatology* 2003; **38** (Suppl 2):25.

7. Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology* ; 2004; **in press**.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B 13-14 September 2002 Geneva Switzerland Consensus Statement. *J Hepatology* 2003; **38**:533-40.
9. Perrillo R et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; **32**:129-34.
10. Perrillo R, et al. Multicenter study of Lamivudine therapy for hepatitis B after transplantation. *Hepatology* 1999;**29**:1581-6.
11. Mutimer DJ, et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft infection by hepatitis B; long term follow up. *Hepatology* 1999;**30**:301.
12. Angus PW, et al. Combination low dose Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) and Lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplant hepatitis B. *Hepatology* 1999;**30**:301.
13. Lau DTY, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;**30**:546-9.