

Efficacia e sicurezza di entecavir dopo switch da tenofovir per comparsa di effetti collaterali renali: uno studio multicentrico italiano, di pratica clinica, su 103 pazienti con epatite cronica B

Mauro Viganò, MD, PhD

Unità Epatologia, Ospedale San Giuseppe, Università degli Studi di Milano

Abstract

Entecavir (ETV) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) rappresentano gli analoghi nucleos(t)idici di III generazione raccomandati in prima linea nei pazienti con epatite cronica B. Entrambi si caratterizzano per un'elevata efficacia e per il rischio pressoché nullo di sviluppo di farmaco-resistenza, tuttavia con l'impiego di TDF sono stati segnalati eventi avver-

si renali, come la riduzione del filtrato glomerulare (eGFR), l'ipofosfemia, l'iperfosfaturia e la sindrome di Fanconi, e scheletrici quali osteomalacia e osteoporosi.

In questo studio italiano di coorte, multicentrico, sono stati arruolati 103 pazienti con epatite cronica B [età media 63 anni, 83% maschi, 49% cirrotici, 97% HBeAg-negativi, 75% trattati con lamivudina (LMV), 46% con pregressa LMV-resistenza (R), 71% trattati con adefovir dipivoxil (ADV), 94% con ALT normali e 98% con HBV DNA <13 UI/mL] che sono passati a ETV per l'evidenza di una compromissione della funzione renale glomerulare e/o tubulare durante i 35 mesi (range: 3-112) di terapia con TDF (iniziato o ridotto durante il trattamento a 245 mg ogni 48/72 ore nel 40% dei casi).

Al basale (inizio della terapia con ETV), una riduzione di eGFR <90 mL/minuto era presente in 94

Indirizzo per la corrispondenza:

Mauro Viganò

e-mail: mauro.vigano@tin.it

Accettato: 23/5/2016 - Pubblicato online: 27/6/2016

© 2016 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

pazienti (91%) [eGFR 60-89 mL/minuto: 31%, eGFR 30-59 mL/minuto: 59% ed eGFR <30 mL/minuto: 1%], ipofosfatemia, definita come valori di fosfato sierico (P) <2,5 mg/dL era presente in 71 (72%) dei 99 pazienti con dato disponibile [6% con ipofosfatemia lieve (2,3-2,5 mg/dL), 37% moderata (2,0-2,3 mg/dL) e 29% severa (<2,0 mg/dL)], iperfosfaturia definita come frazione di riassorbimento dei fosfati ($TmPO_4/eGFR$) <0,80 mmol/L era presente in 52 pazienti [15% lieve (0,6-0,8 mmol/L), 58% moderata (0,4-0,6 mmol/L) e 27% severa (<0,40 mmol/L)]. In due pazienti di 74 e 46 anni rispettivamente, con pregressa LMV-R e precedente esposizione ad ADV, TDF è stato sostituito con ETV dopo 18 e 37 mesi di trattamento per la comparsa di sindrome di Fanconi con ipofosfatemia (1,1 e 1,2 mg/dL), riduzione di eGFR (53 e 52 mL/minuto), proteinuria (100 e 70 mg/dL) e glicosuria (500 e 300 mg/dL).

Nello studio sono stati analizzati i parametri di funzionalità epatica e renale e quelli virologici, misurati ogni 3/4 mesi sia nell'anno che precedeva il cambio di terapia che per tutta la durata del trattamento con ETV. Complessivamente, durante i 27 mesi (range: 4-93) di terapia con ETV (dosato in base alla pregressa LMV-R e ai livelli di eGFR) tutti i parametri renali sono migliorati significativamente. La creatinemia è passata da 1,26 a 1,11 mg/dL ($p<0,0001$), l'eGFR da 54 a 65 mL/minuto ($p=0,003$), i livelli di P da 2,2 a 2,6 mg/dL ($p<0,0001$), il $TmPO_4/eGFR$ da 0,47 a 0,62 mmol/L ($p<0,0001$). Nei pazienti con ipofosfatemia, iperfosfaturia e ridotto eGFR si è avuto un miglioramento di almeno una classe nell'80%, 73% e 35% dei casi, ottenendo la normalizzazione nel 39%, 10% e 5% dei pazienti, rispettivamente. Entrambi i soggetti con sindrome di Fanconi indotta da TDF hanno manifestato un progressivo miglioramento dei parametri di funzione renale glomerulare e tubulare durante il trattamento con ETV, raggiungendo livelli di P di 2,2 e 2,9 mg/dL, di eGFR di 65 e 62 mL/minuto, senza più alcuna evidenza di proteinuria e glicosuria dopo 24 e 16 mesi, rispettivamente. La risposta virologica si è mantenuta nel 96% dei casi poiché in 4 pazienti, tutti con pregressa LMV-R, si è osservato un incremento della viremia $>1 \log_{10}$

(range HBV DNA: 108-244 UI/mL, senza incremento delle transaminasi) da 4 a 48 mesi dopo l'avvio di ETV, con l'evidenza di ETV-R in 3 casi e di LMV-R nell'altro. Nei 4 pazienti la ripresa di TDF ha rapidamente consentito di ottenere nuovamente la soppressione virologica.

In conclusione, questo studio di pratica clinica, su un ampio gruppo di pazienti con compromissione della funzione renale durante il trattamento con TDF, ha dimostrato che ETV in monoterapia è in grado di ottenere un miglioramento della funzione renale sia glomerulare che tubulare senza compromettere la risposta virologica.

Introduzione

Rispetto al passato, la gestione dei pazienti con epatite cronica B si è profondamente modificata per le variazioni epidemiologiche ma, soprattutto, per l'ampliamento delle disponibilità diagnostiche e terapeutiche. Il più ampio ed efficace armamentario terapeutico ha infatti prodotto un sostanziale miglioramento nell'aspettativa di vita dei pazienti, permettendo di ottenere risultati che fino a qualche anno fa parevano impossibili. Attualmente sono autorizzati per il trattamento dei pazienti con epatite cronica B l'interferone peghilato (Peg-IFN) e gli analoghi nucleos(t)idici (NUC). Paragonati all'interferone, i NUC non solo raggiungono tassi più elevati di soppressione virologica ma hanno anche un profilo di sicurezza e tollerabilità migliore. Questa maggiore sicurezza è particolarmente rilevante in quanto spesso si rende necessario un loro impiego a lungo termine, se non per tutta la vita [1-3]. Tra i NUC approvati, entecavir (ETV) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) sono raccomandati in prima linea nel trattamento dell'epatite cronica B, poiché entrambi sono antivirali potenti e con elevata barriera alla resistenza [1-3]. Negli studi registrativi e negli studi clinici a lungo termine, sia ETV che TDF hanno mostrato un profilo di sicurezza favorevole [4-11], anche se recentemente sono stati segnalati nella pratica clinica eventi avversi a livello

renale e osseo nei pazienti trattati per lungo tempo con TDF [6,7,10-19].

I meccanismi alla base della potenziale tossicità dei NUC sono legati alla loro capacità di inibire la DNA polimerasi γ mitocondriale umana quando le concentrazioni intracellulari dei NUC superano una soglia critica [12]. L'inibizione della replicazione dei mitocondri può portare a una loro disfunzione con compromissione della catena respiratoria, accumulo di acido lattico e produzione di specie reattive dell'ossigeno [12,20]. La tossicità mitocondriale colpisce prevalentemente gli organi e i tessuti maggiormente dipendenti dalla loro funzione, determinando manifestazioni cliniche quali miopatia, nefropatia, neuropatia, steatosi epatica, pancreatite, aumento dei lattati e acidosi lattica [12,20,21]. Il rene è l'organo che con maggiore probabilità è interessato dalla tossicità mitocondriale NUC-indotta, perché questi farmaci sono sottoposti a clearance renale attiva in forma non modificata e perché le cellule tubulari prossimali sono ricche di mitocondri. Le cellule del tubulo prossimale renale inoltre, sono particolarmente sensibili alla tossicità da TDF e adefovir dipivoxil (ADV) poiché questi due farmaci sono attivamente trasportati nelle cellule tubulari dai trasportatori di membrana hOAT-1 e hOAT-3. Un maggiore ingresso di TDF o ADV nelle cellule tubulari prossimali può determinarne il loro accumulo, superando così la soglia critica in grado di inibire la DNA polimerasi mitocondriale umana con conseguente tossicità mitocondriale e danno tubulare [20,22,23]. Peraltro, diversi altri fattori possono acuire la nefrotossicità NUC-indotta, quali un'insufficienza renale pre-esistente, alcune comorbidità come l'ipertensione arteriosa e/o il diabete mellito, l'età avanzata e l'uso concomitante di altri farmaci potenzialmente nefrotossici o in grado di competere con i trasportatori tubulari che regolano l'efflusso di TDF o ADV dalle cellule tubulari.

La nefrotossicità NUC-dipendente è stata osservata per la prima volta nei pazienti positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e nei co-infetti HIV/HBV trattati con ADV a dosi di 60 o 120 mg/die e con l'uso di TDF in combinazione con altri farmaci anti-retrovirali [24,25]. Una disfunzione tubulare è

stata riportata nel 17-22% dei pazienti affetti da HIV trattati con TDF, rispetto al 6% dei pazienti trattati con altra terapia anti-retrovirale altamente attiva e al 12% dei pazienti non trattati [20]. Una revisione dei report per eventi avversi inviati alla *Food and Drug Administration* (FDA) dal 2001 al 2006 ha individuato 164 casi di sindrome di Fanconi in pazienti con infezione da HIV trattati con TDF [26].

La nefrotossicità NUC-associata si manifesta solitamente come danno tubulare prossimale, con alterato riassorbimento dei soluti – tra cui i fosfati – e un'alterata secrezione tubulare della creatinina determinando così ipofosfatemia, iperfosfatemia e incremento della creatinemia, piuttosto che come danno glomerulare con riduzione del filtrato glomerulare [27]. L'alterata secrezione della creatinina e il suo conseguente incremento plasmatico determinano un'apparente riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) quando quest'ultimo viene calcolato con equazioni basate sull'uso della creatinina stessa [28,29]. Questo effetto, sebbene poco evidente quando la funzione renale è normale, diventa più marcato quando la funzione renale si riduce, poiché la secrezione della creatinina, rispetto alla sua filtrazione, è relativamente più rilevante quando la filtrazione è bassa.

L'alterato riassorbimento tubulare può condizionare anche l'insorgenza della sindrome di Fanconi, caratterizzata da una disfunzione globale del tubulo prossimale renale con eccessiva escrezione urinaria di molteplici sostanze normalmente riassorbite dal rene, quali fosfati, glucosio, aminoacidi, acido urico e bicarbonati [30]. La sindrome di Fanconi è generalmente associata ad acidosi tubulare e a squilibrio elettrolitico e, se grave, può essere pericolosa per la vita [31]. Ad oggi non sono stati descritti casi di sindrome di Fanconi associata a ETV, mentre sono riportati in letteratura 10 casi di sindrome di Fanconi secondari al trattamento con TDF in pazienti monoinfetti con HBV [32-39]. In 6 casi, il passaggio da TDF a ETV ha consentito la normalizzazione della funzione renale e un miglioramento clinico. Un caso ha avuto un esito infausto prima che il paziente potesse essere trattato con ETV, mentre in 2 dei 3

pazienti in cui TDF è stato interrotto senza l'avvio di una terapia antivirale alternativa si è avuta la risoluzione dei sintomi [32-39].

Un'altra possibile manifestazione della tossicità renale è la ridotta densità minerale ossea (BMD). Le variazioni di BMD possono essere associate a una nefrotossicità indotta dai NUC a causa della riduzione dei livelli sierici dei fosfati che determina un' inadeguata mineralizzazione della matrice ossea con conseguente osteomalacia. Inoltre, la trasformazione della vitamina D nella sua forma attiva (calcitriolo) nei tubuli prossimali può essere compromessa per la tossicità mitocondriale e i livelli di ormone paratiroideo (PTH) possono essere aumentati quale effetto indiretto di una maggiore escrezione urinaria di fosfati. Peraltro, molti altri fattori possono svolgere un ruolo additivo sulle modificazioni della mineralizzazione ossea nei pazienti trattati con TDF, come ad esempio la sottostante epatopatia, l'infezione cronica da virus B e la carenza di vitamina D pressoché costante in Italia, così come il possibile effetto diretto di TDF nell'inibire gli osteoblasti e/o nell'accelerare la degradazione della forma attiva di vitamina D [40,41].

Questo studio multicentrico, nazionale, di pratica clinica ha lo scopo di valutare, in un congruo gruppo di pazienti con ridotta funzione renale durante il trattamento con TDF, la sicurezza e l'efficacia del passaggio (switch) a ETV sia nell'indurre un miglioramento della funzione renale che nel mantenere la risposta virologica.

Pazienti, materiali e metodi

Disegno dello studio

Si tratta di una analisi retrospettiva di pazienti con epatite cronica B che, a causa di alterazioni della funzione renale glomerulare e/o tubulare sviluppatesi durante il trattamento con TDF, sono stati consecutivamente avviati al trattamento con ETV. Sono stati raccolti dati provenienti da 17 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale e ciascun centro ha fornito un numero di pazienti variabile da 1 a 27.

Tutti i pazienti arruolati evidenziavano almeno un'alterazione della funzione renale durante il periodo di trattamento con TDF, definita come: 1) stima del filtrato glomerulare corrispondente a uno stadio \geq II di nefropatia cronica (CKD) [eGFR $<$ 90 mL/minuto in base alla formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)] secondo la *National Kidney Foundation* [28,29,42]; 2) ipofosfatemia (P $<$ 2,5 mg/dL); 3) iperfosfaturia definita come frazione di riassorbimento dei fosfati ($\text{TmPO}_4/\text{eGFR}$) $<$ 0,80 mmol/L; 4) sindrome di Fanconi.

Da questa analisi retrospettiva sono stati esclusi i pazienti co-infetti con HIV, HCV e HDV, quelli con abuso alcolico, con altre cause di epatopatia e con cirrosi scompensata.

Monitoraggio periodico

Di tutti i pazienti sono stati raccolti i dati anamnestici e di trattamento antivirale precedente l'inizio di TDF, i dati biochimici e virologici nei 12 mesi precedenti il passaggio da TDF a ETV e quelli del successivo periodo di trattamento con ETV, a cadenza almeno quadrimestrale. I seguenti esami sono stati eseguiti con procedure di laboratorio standard: transaminasi (AST e ALT), creatinina, fosforo sierico, esame delle urine, antigene di superficie di HBV (HBsAg) e anticorpo anti-HBsAg (anti-HBs), antigene envelope di HBV (HBeAg) e anticorpi anti-HBeAg (anti-HBe), anticorpi anti-HDV, anti-HIV e anti-HCV. La stima del filtrato glomerulare (eGFR) è stata calcolata con la formula MDRD [28,29]. In 3 centri era disponibile la valutazione del $\text{TmPO}_4/\text{eGFR}$ per l'identificazione dell'iperfosfaturia. In tutti i centri i livelli sierici di HBV DNA erano stati valutati mediante tecniche PCR altamente sensibile (limite di sensibilità massimo: 13 UI/mL). Tutti i pazienti erano regolarmente monitorati per la diagnosi precoce dell'epatocarcinoma con ecografia addominale eseguita a intervalli di 6/12 mesi in accordo con le linee guida internazionali.

I dati basali dello studio si riferiscono all'avvio del trattamento con ETV la cui dose era stabilita in base alla precedente LMV-R e al valore di eGFR. Nei pazienti con pregressa LMV-R: 1 mg ogni 24 ore se eGFR \geq 50 mL/minuto; 0,5 mg ogni 24 ore se eGFR tra 30-49 mL/minuto; 0,3 mg ogni 24 ore o 0,5 mg ogni 48 ore se eGFR

tra 10-29; 0,1 mg ogni 24 ore o 0,5 mg ogni 72 ore se eGFR < 10 in emodialisi o in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD). Nei pazienti senza LMV-R: 0,5 mg ogni 24 ore se eGFR \geq 50 mL/minuto; 0,25 mg ogni 24 ore o 0,5 mg ogni 48 ore se eGFR tra 30-49 mL/minuto; 0,15 mg ogni 24 ore o 0,5 mg ogni 72 ore se eGFR tra 10-29 e 0,05 mg ogni 24 ore o 0,5 mg ogni 5-7 giorni se eGFR<10 in emodialisi o CAPD. [2,43].

Obiettivi dello studio

Obiettivi primari dello studio erano le modificazioni dei parametri di funzione renale dopo lo switch da TDF a ETV. Nello specifico, sono state analizzate le variazioni mediane della creatinemia in tutti i pazienti, del $TmPO_4/eGFR$ in tutti i soggetti con valori <0,80 mmol/L, della eGFR e dei livelli sierici dei fosfati in tutti i pazienti e nel sottogruppo di coloro che avevano livelli <90 mL/minuto e <2,5 mg/dL, rispettivamente. Inoltre sono state valutate le percentuali di pazienti che partendo da livelli alterati di eGFR, P e fosfaturia ottenevano un miglioramento di almeno una classe in due osservazioni consecutive, e che raggiungevano la normalizzazione dei suddetti parametri durante il trattamento con ETV. Un ulteriore obiettivo primario dello studio era la percentuale di pazienti che mantenevano o ottenevano una risposta virologica (HBV DNA <13 UI/mL) dopo lo switch a ETV, in particolare nel sottogruppo di pazienti con LMV-R. Obiettivi secondari dello studio erano: la percentuale di pazienti che modificava il dosaggio di ETV per variazione di eGFR o che sospendeva il trattamento con ETV per eventi avversi o per fallimento virologico; la percentuale di pazienti che normalizzava (<ULN) i valori delle ALT rispetto al basale; le percentuali di sieroconversione ad anti-HBs; e l'insorgenza di complicanze epatiche (epatocarcinoma e morte fegato-correlata).

Risultati

La **Tabella 1** mostra le caratteristiche cliniche, demografiche e virologiche dei 103 pazienti al momento dello switch da TDF a ETV.

Per la gran parte si tratta di soggetti maschi, HBeAg-nega-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al momento dello switch

Età, anni*	63 (29-82)
Età \geq 65 anni	49 (48%)
Maschi	85 (83%)
Cirrosi	51 (49%)
Varici gastro-esofagee	11 (11%)
Body mass index*	26 (18-38)
Body mass index >25	55 (53%)
ALT, UI/L*	24 (7-79)
ALT > limite di normalità	6 (6%)
HBeAg negativi	100 (97%)
HBV DNA negativo [§]	101 (97%)
qHBsAg [#] *	1798 (0,06-8900)
Pazienti con almeno una comorbilità	75 (73%)
Epatocarcinoma	7 (7%)
Ipertensione arteriosa	37 (36%)
Diabete mellito	15 (15%)
Ipertensione arteriosa e/o diabete mellito	42 (41%)
Trapianto di organo solido (fegato o rene)	10 (10%)
Trapianto di midollo	3 (3%)
Osteoporosi	18 (17%)

*mediana (range); [§]con tecnica PCR (limite di sensibilità <13 UI/mL); [#]in 40 pazienti.

tivi, con ALT normali, in soppressione virologica. Il 50% circa dei pazienti aveva una cirrosi compensata e un'età >65 anni, il 73% presentava almeno una co-morbilità (ipertensione arteriosa e/o diabete mellito nel 41% dei casi), mentre il 10% dei pazienti assumeva farmaci immunosoppressori per trapianto di organo solido (fegato=7, rene=3). Più della metà dei pazienti era in sovrappeso [body mass index (BMI) >25].

La **Tabella 2** mostra gli indici di funzione renale dei 103 pazienti al momento dello switch da TDF a ETV. Al basale, un valore di eGFR <90 mL/minuto era presente in 94 pazienti (91%), ipofosfatemia, definita come livelli di P <2,5 mg/dL, in 71 (72%) dei 99 pazienti con dato disponibile, iperfosfaturia definita come frazione di riassorbimento dei fosfati ($TmPO_4/$

Tabella 2. Indici di funzione renale al momento dello switch

Creatinina sierica, mg/dL*	1,26 (0,66-2,95)
eGFR, mL/minuto/1.73 mq [^] *	54 (22-125)
Stadio di malattia renale cronica (CKD) ^{&}	
I (eGFR ≥90 mL/minuto)	9 (9%)
II (eGFR 60-89 mL/minuto)	32 (31%)
III (eGFR 30-59 mL/minuto)	61 (59%)
IV (eGFR <30 mL/minuto)	1 (1%)
Fosfato sierico, mg/dL* [#]	2,30 (1,10-4,40)
Classe di ipofosfemia	
Normale (>2,5 mg/dL)	28 (28%)
Lieve (2,3-2,5 mg/dL)	6 (6%)
Moderata (2,0-2,3 mg/dL)	36 (37%)
Severa (<2,0 mg/dL)	29 (29%)
TmPO ₄ /eGFR, mmol/L* ^{\$}	0,48 (0,24-0,77)
Classe di iperfosfaturia in base al TmPO ₄ /eGFR	
Normale (≥0,8 mmol/L)	0
Lieve (0,6-0,8 mmol/L)	8 (15%)
Moderata (0,4-0,6 mmol/L)	30 (58%)
Severa (<0,4 mmol/L)	14 (27%)
Proteinuria (>30 mg/dL) al dipstick	3 (3%)

*mediana (range); [^]stima del filtrato glomerulare (eGFR) con formula MDRD (ref. 28); [&](ref.42); [#]in 99 pazienti; ^{\$}in 52 pazienti.

eGFR) <0,80 mmol/L era presente in 52 pazienti, mentre una proteinuria al dipstick urine era presente in un numero esiguo di pazienti (3%).

La **Tabella 3** mostra le caratteristiche della terapia antivirale pregressa e al momento dello switch da TDF a ETV nei 103 pazienti dello studio.

Tabella 3. Terapia antivirale al momento dello switch e pregressa

LMV trattati	77 (75%)
Esposizione a LMV, mesi*	79 (12-184)
LMV-resistenza	48 (46%)
ADV trattati	73 (71%)
Esposizione ad ADV, mesi*	57 (1-110)
Esposizione a TDF, mesi*	35 (3-112)
Dosaggio TDF	
245 mg ogni 24 ore	61 (60%)
245 mg ogni 48/72 ore	42 (40%)

ADV, adefovir dipivoxil; LMV, lamivudina; TDF, tenofovir disoproxil fumarato. *mediana (range).

Due terzi dei pazienti sono stati trattati con LMV per un tempo mediano di circa 7 anni durante i quali si è sviluppata una LMV-R nel 62% dei casi (48/77). Il 71% dei pazienti è stato trattato con ADV per un tempo mediano di circa 5 anni, mentre il trattamento con TDF (nel 40% dei casi a dosaggio ridotto) era in atto da circa 3 anni. Il dosaggio iniziale di ETV era di 1 mg ogni 24 ore e ogni 72 ore, rispettivamente in 44 e 4 pazienti; e di 0,5 mg ogni 24, 48 e 72 ore, rispettivamente in 48, 6 e 1 paziente. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up mediano di 27 mesi (4-93).

Variatione dei parametri di funzione renale

Durante il periodo di trattamento con ETV tutti i parametri renali sono migliorati significativamente: la creatinina sierica è passata da 1,26 (0,66-2,95) a 1,11 (0,60-2,54) mg/dL (p<0,0001), il valore di eGFR da 54 (22-125) a 65 (26-138) mL/minuto (p=0,003), i livelli di P da 2,3 (1,1-4,4) a 2,6 (1,8-5,0) mg/dL

($p < 0,0001$), il $TmPO_4/eGFR$ da 0,48 (0,24-0,77) a 0,62 (0,13-1,20) mmol/L ($p < 0,0001$). L'andamento dei singoli parametri nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV è mostrato nelle **Figure 1-4**.

Nei pazienti con valori basali di $eGFR < 90$ mL/minuto la $eGFR$ è passata da 53 (22-89) a 64 (10-129) mL/mi-

nuto ($p < 0,0001$), mentre nei pazienti con $P < 2,5$ mg/dL i livelli di P sono passati da 2,0 (1,1-2,5) a 2,5 (1,8-4,1) mg/dL ($p < 0,0001$). La variazione dei singoli parametri nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV è riportata nelle **Figure 5 e 6**.

Nei pazienti con ipofosfatemia, iperfosfatemia e ri-

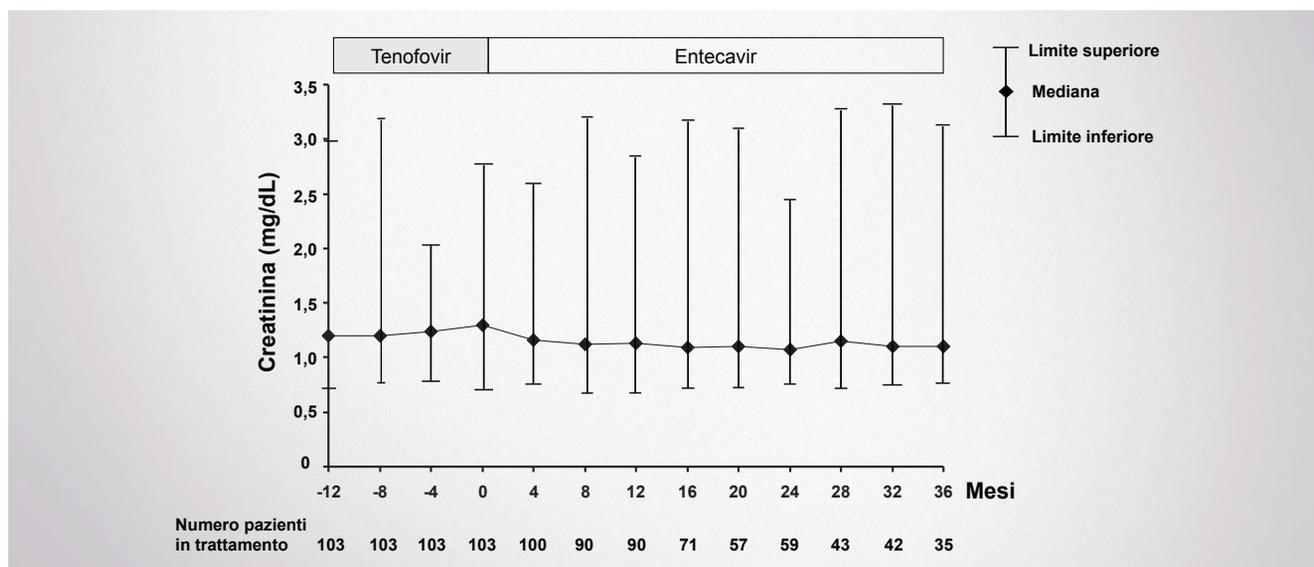


Figura 1. Variazione mediana (range) della creatinina sierica nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV nei 103 pazienti dello studio.

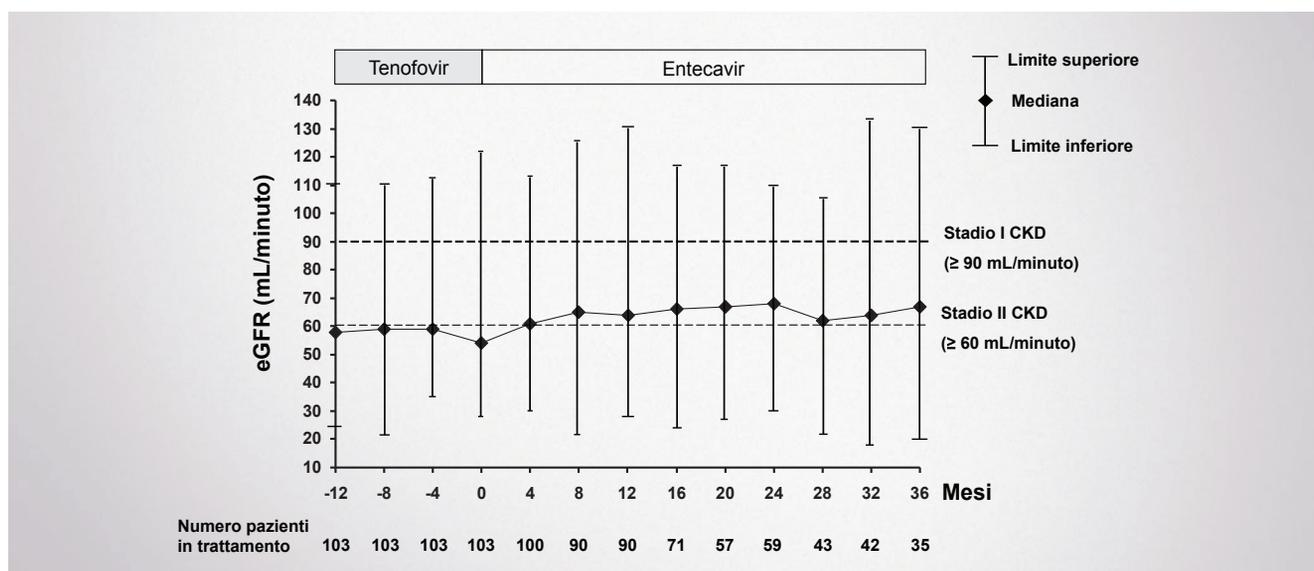


Figura 2. Variazione mediana (range) della $eGFR$ (calcolata con la formula MDRD) nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV nei 103 pazienti dello studio.

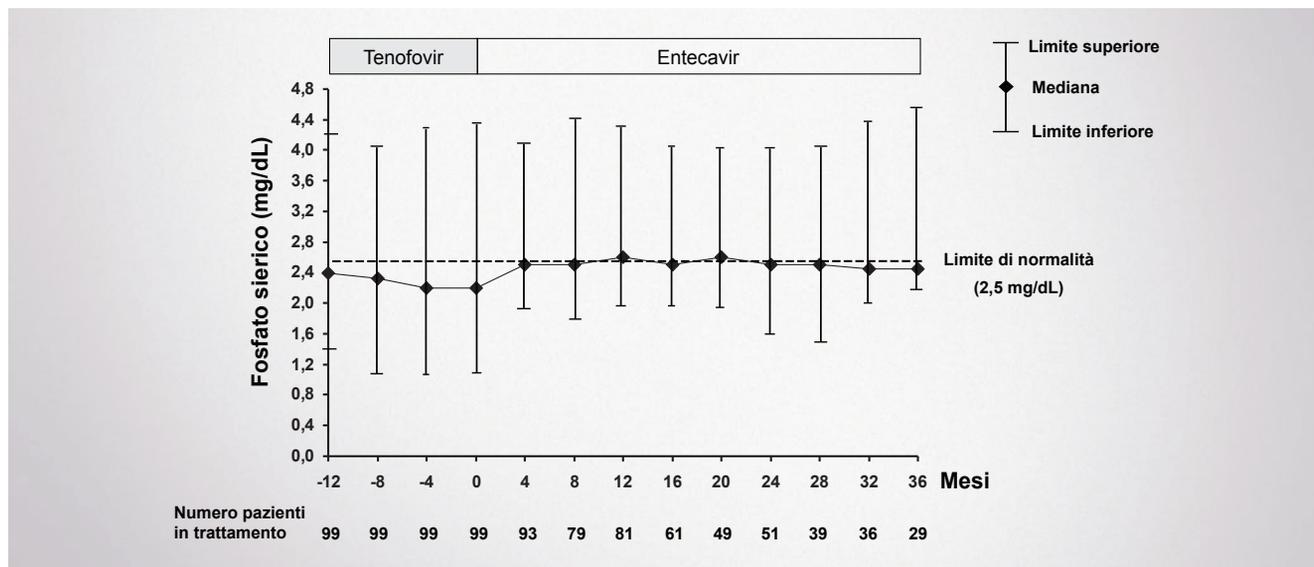


Figura 3. Variazione mediana (range) dei livelli del fosfato sierico nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV nei 99 pazienti di cui si disponeva del dato al basale.

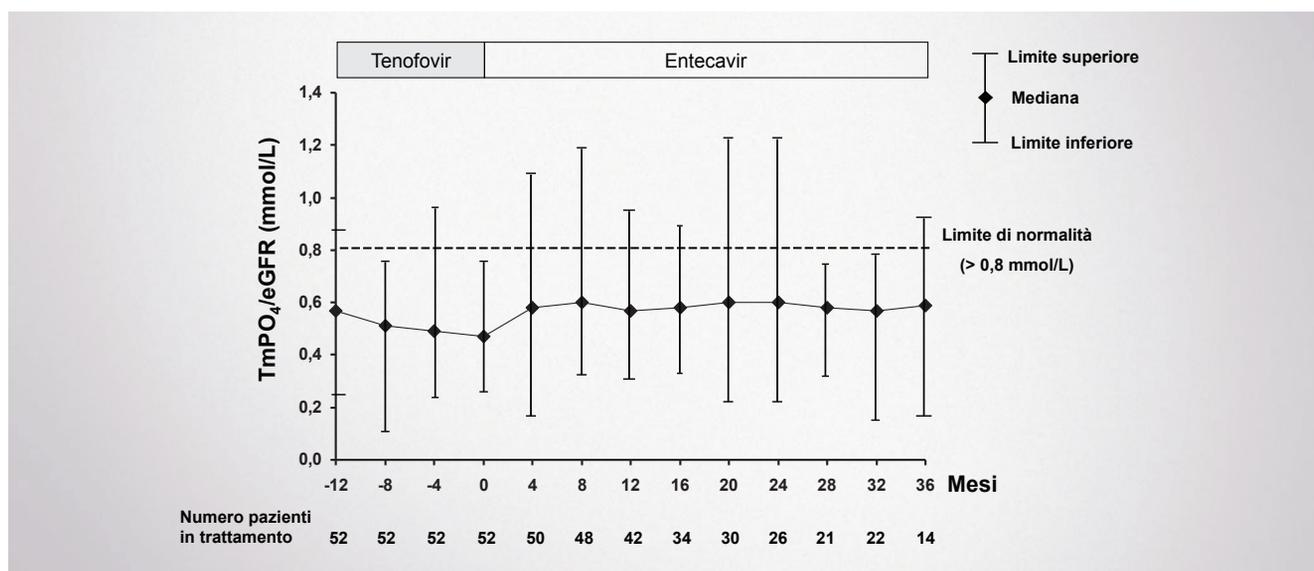


Figura 4. Variazione mediana (range) dei valori di TmPO₄/eGFR nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV nei 52 pazienti di cui si disponeva del dato al basale.

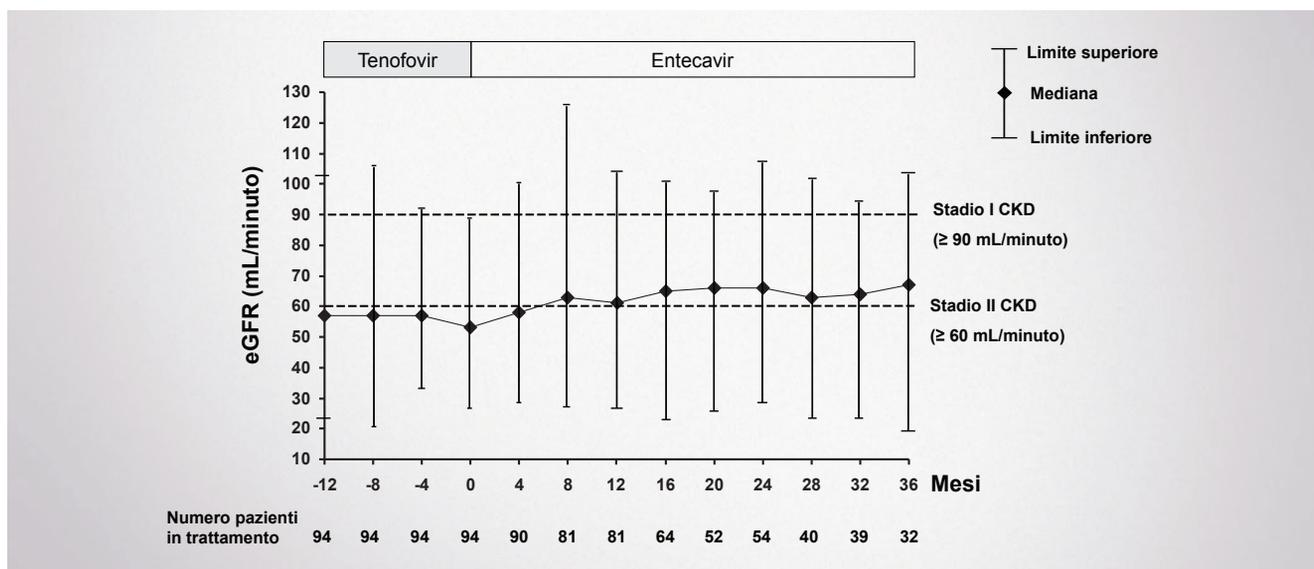


Figura 5. Variazione mediana (range) della eGFR (calcolata con la formula MDRD) nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV nei 94 pazienti con eGFR basale <90 mL/minuto.

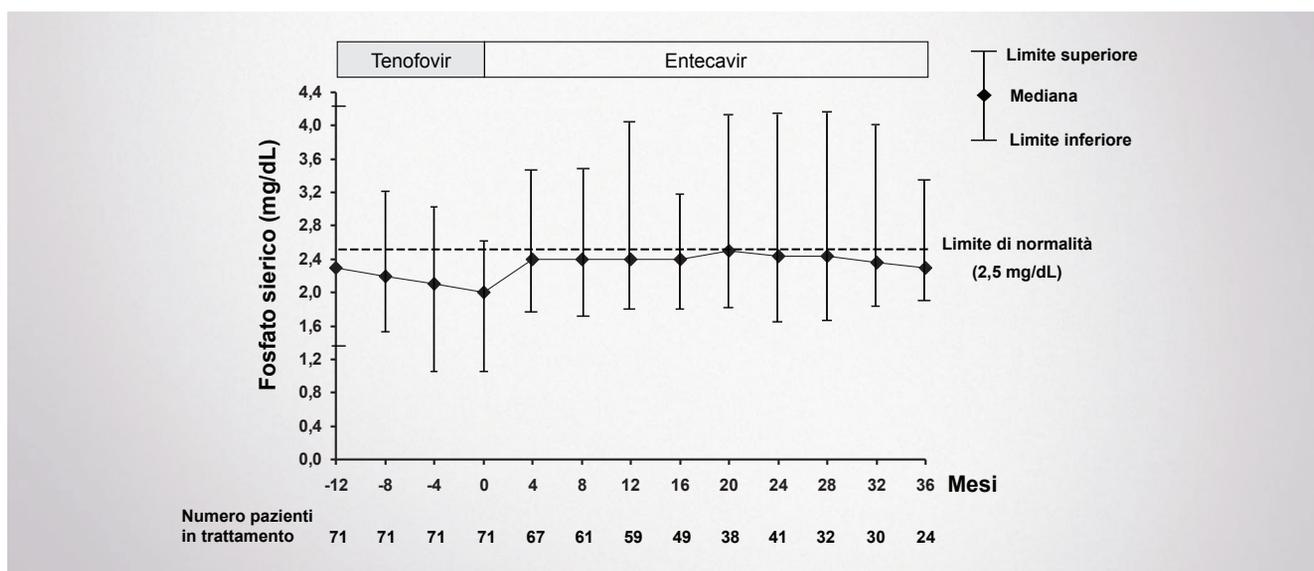


Figura 6. Variazione mediana (range) dei livelli del fosfato sierico nei 12 mesi precedenti lo switch da TDF a ETV e nei successivi 36 mesi di trattamento con ETV nei 71 pazienti con P <2,5 mg/dL al basale.

dotto eGFR si è avuto un miglioramento di almeno una classe, confermato in almeno due occasioni, nell'80%, 73% e 35% dei casi, con una normaliz-

zazione dei suddetti parametri nel 39%, 10% e 5% dei casi, rispettivamente (Figure 7-10).

In nessun paziente si è dovuto ridurre la dose di ETV

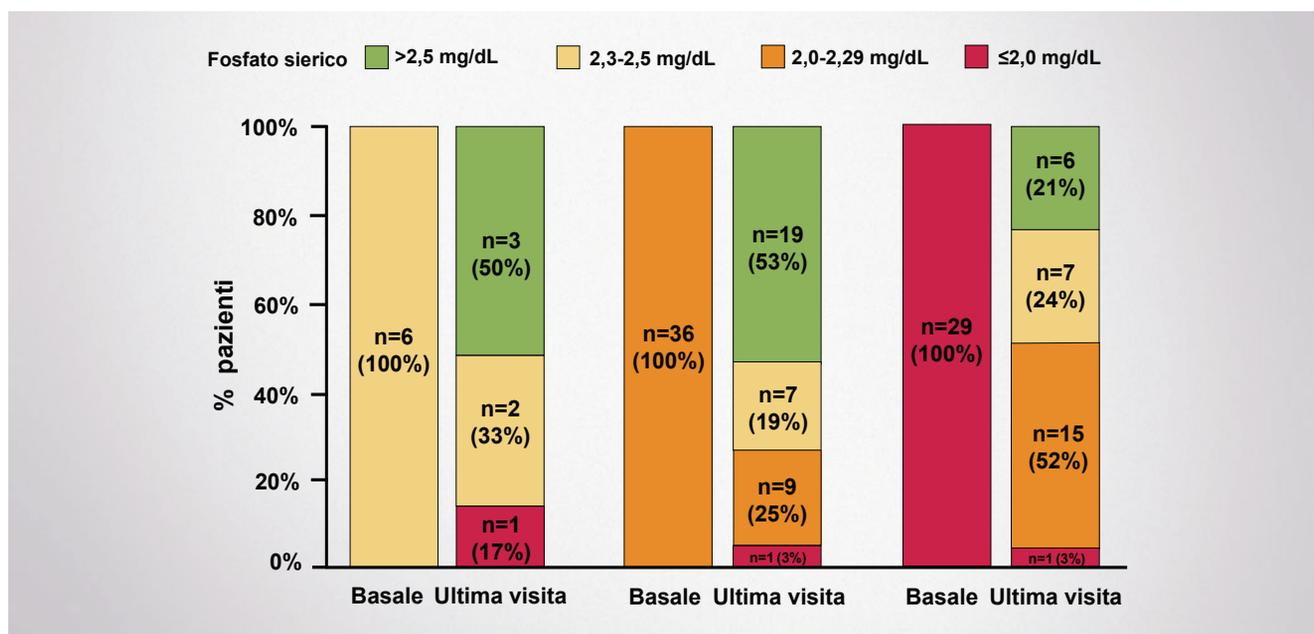


Figura 7. Variazione delle classi di ipofosfatemia durante il periodo di trattamento con ETV in 71 pazienti con P <2,5 mg/dL al basale.

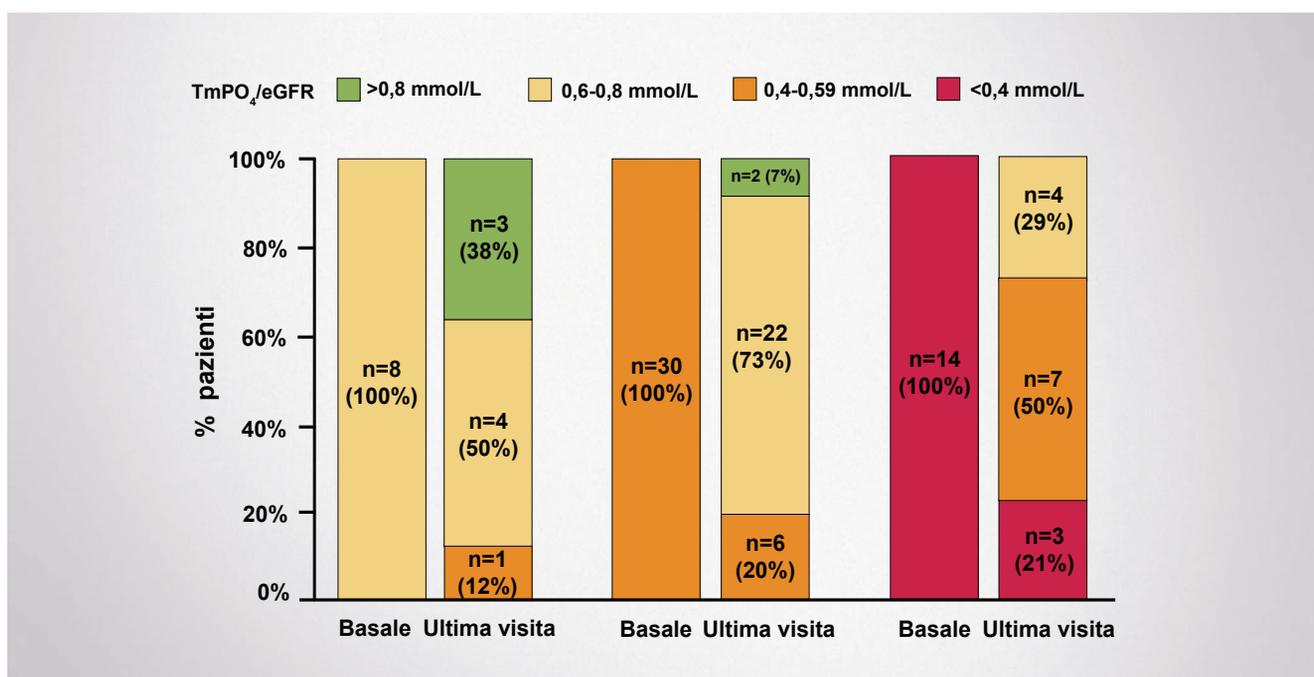


Figura 8. Variazione delle classi di iperfosfatemia durante il periodo di trattamento con ETV in 52 pazienti con TmPO₄/eGFR <0,80 mmol/L al basale.

per peggioramento di eGFR, mentre in 6 casi, che avevano iniziato ETV a dosaggio inferiore per ridotto eGFR, ne è stata incrementata la posologia per un

miglioramento di eGFR. Nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento con ETV per insorgenza di effetti collaterali.

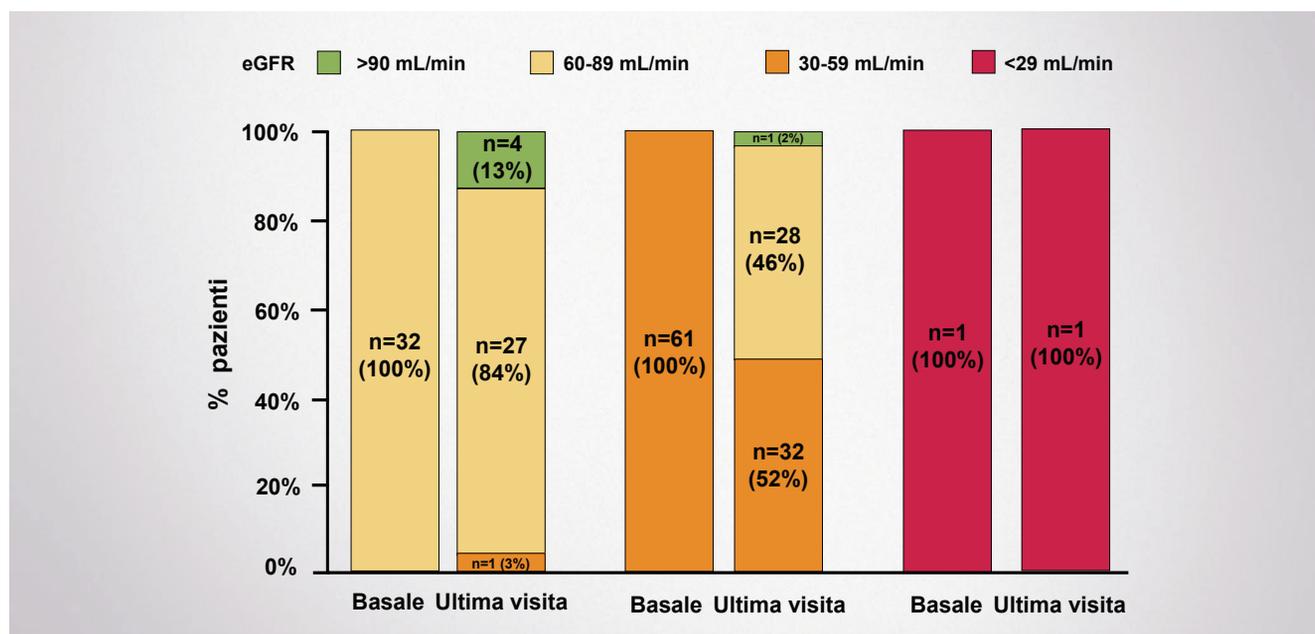


Figura 9. Variazione dello stadio di CKD durante il periodo di trattamento con ETV in 94 pazienti con eGFR <90 mL/minuto.

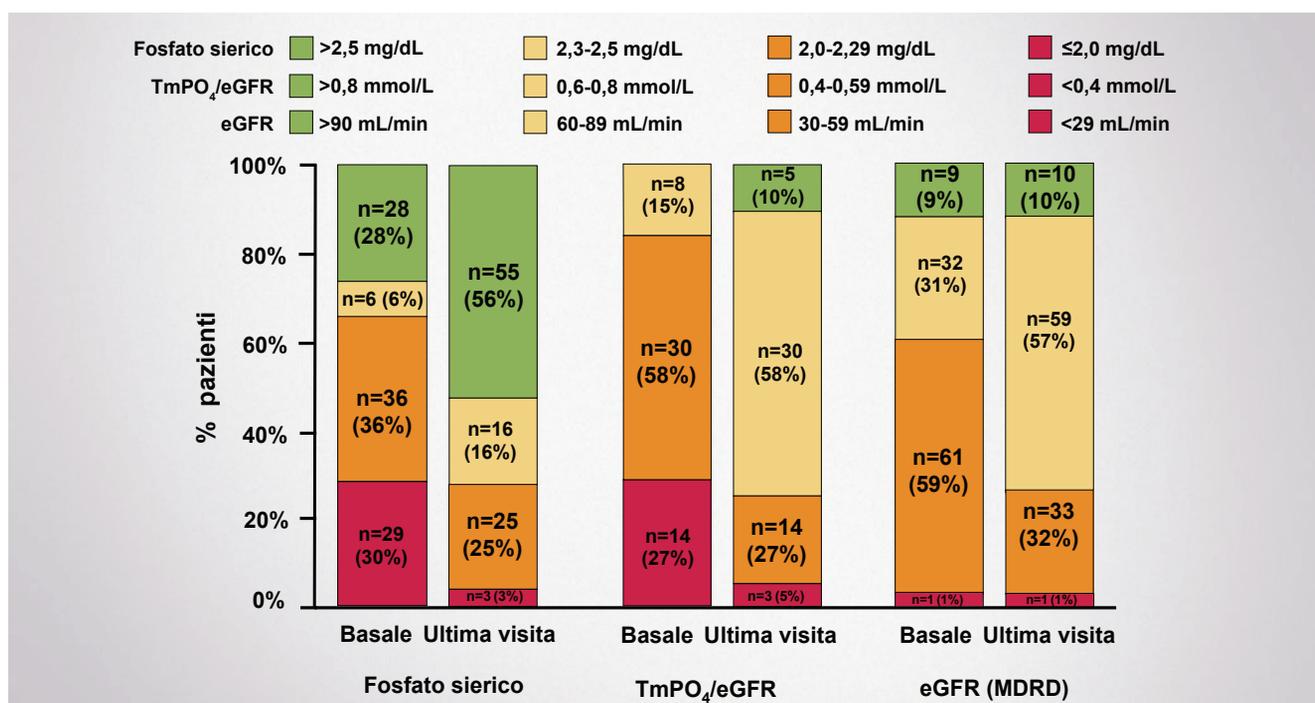


Figura 10. Variazione delle classi di fosfato sierico, TmPO₄/eGFR e CKD durante il periodo di trattamento con ETV nei pazienti dello studio.

Risposta virologica, biochimica e sierologica

La risposta virologica si è mantenuta in 97 (96%) dei 101 pazienti con HBV DNA <13 UI/mL al basale. In 4 pazienti, tutti con pregressa LMV-R, si è osservato un fallimento virologico con valori di HBV DNA di 108, 120, 144 e 244 UI/mL rispettivamente, senza alcun incremento delle ALT. La perdita della risposta virologica è avvenuta dopo 4, 8, 14 e 48 mesi dall'inizio della terapia con ETV con evidenza di ETV-R in 3 casi (caso 1: rtL180M, rtM250V, rtM204V; caso 2: rtL180M, rtS202G, rtM204V; caso 3: rtL180M, rtS202G, rtM204V) e di LMV-R nell'altro (rtM204I). In 3 dei 4 pazienti con fallimento virologico, ETV era stato somministrato a dosi inadeguate per un intervallo di tempo da 4 a 8 mesi poiché al miglioramento della funzione renale non aveva fatto subito seguito l'incremento della posologia come suggerito nella scheda tecnica per i pazienti con LMV-R.

In tutti e 4 i pazienti l'introduzione di TDF ha consentito un rapido ripristino della soppressione virologica. Dei 2 pazienti con viremia rilevabile al momento dello switch (HBV DNA: 60 e 175 UI/mL), un paziente ha negativizzato all'ottavo mese di ETV, mentre il secondo (una donna di 70 anni con pregresso trapianto di cellule staminali per leucemia linfatica cronica) ha mantenuto bassi livelli di HBV DNA (11 UI/mL) nei 12 mesi di terapia.

Quattro dei 6 pazienti con ALT >ULN hanno normalizzato le ALT durante il trattamento con ETV e solo 2 pazienti con sindrome metabolica e sovrappeso hanno mantenuto un lieve incremento delle ALT (51 e 53 U/L) nei successivi 33 e 26 mesi di trattamento. Due (2%) dei 97 pazienti con ALT nei limiti della normalità al basale hanno presentato un lieve incremento (55 e 76 U/L) riconducibile in un caso alla presenza di sindrome metabolica con sovrappeso, ipertensione arteriosa e diabete e nell'altro all'uso di metotrexate e steroidi per artropatia psoriasica. In 2 pazienti il trattamento con ETV è stato sospeso dopo 6 e 24 mesi per la confermata sieroconversione ad anti-HBs.

Sindrome di Fanconi

In 2 pazienti di 74 anni e 46 anni con pregressa LMV-R e precedente esposizione ad ADV (69 e 60 mesi), TDF è stato sostituito con ETV dopo 18 e 37

mesi di trattamento per la comparsa di sindrome di Fanconi con ipofosfatemia (1,1 e 1,2 mg/dL), riduzione di eGFR (53 e 52 mL/minuto), proteinuria (100 e 70 mg/dL) e glicosuria (500 e 300 mg/dL) non diabetica. Entrambi i soggetti hanno manifestato un progressivo miglioramento dei parametri di funzione renale glomerulare e tubulare (P: 2,2 e 2,9 mg/dL, eGFR: 65 e 62 mL/minuto) senza più alcuna evidenza di proteinuria e glicosuria dopo 24 e 16 mesi di trattamento con ETV, rispettivamente (Figure 11 e 12).

Insorgenza di complicanze epatiche e sopravvivenza

Durante il periodo di trattamento, 6 (6%) pazienti con cirrosi hanno sviluppato epatocarcinoma (tasso annuale del 2,8%) ma nessun paziente è andato incontro a scompenso ascitico. Un solo paziente con pregresso epatocarcinoma è deceduto per progressione della neoplasia. Uno dei pazienti con epatocarcinoma è stato sottoposto a trapianto di fegato dopo 41 mesi di trattamento.

Discussione

Sebbene negli studi clinici randomizzati, controllati, in pazienti selezionati con epatite cronica B, il trattamento con TDF si sia dimostrato ben tollerato e senza segnalazioni di tossicità renale clinicamente significativa, l'esperienza clinica *real life* ha riportato casi di compromissione della funzione renale fino all'insufficienza renale e alla sindrome di Fanconi [6,7,10-19,32-39]. Spesso i fattori di rischio per un peggioramento della funzione renale sono l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa e una preesistente riduzione del filtrato glomerulare. È per questa ragione che le linee guida internazionali per la gestione e il trattamento dei pazienti con epatite cronica B e la scheda tecnica raccomandano uno stretto monitoraggio della funzione renale nei pazienti trattati con TDF [2,44]. L'attento monitoraggio della funzionalità renale e la pronta riduzione delle dosi di TDF riducono al minimo il rischio di tos-

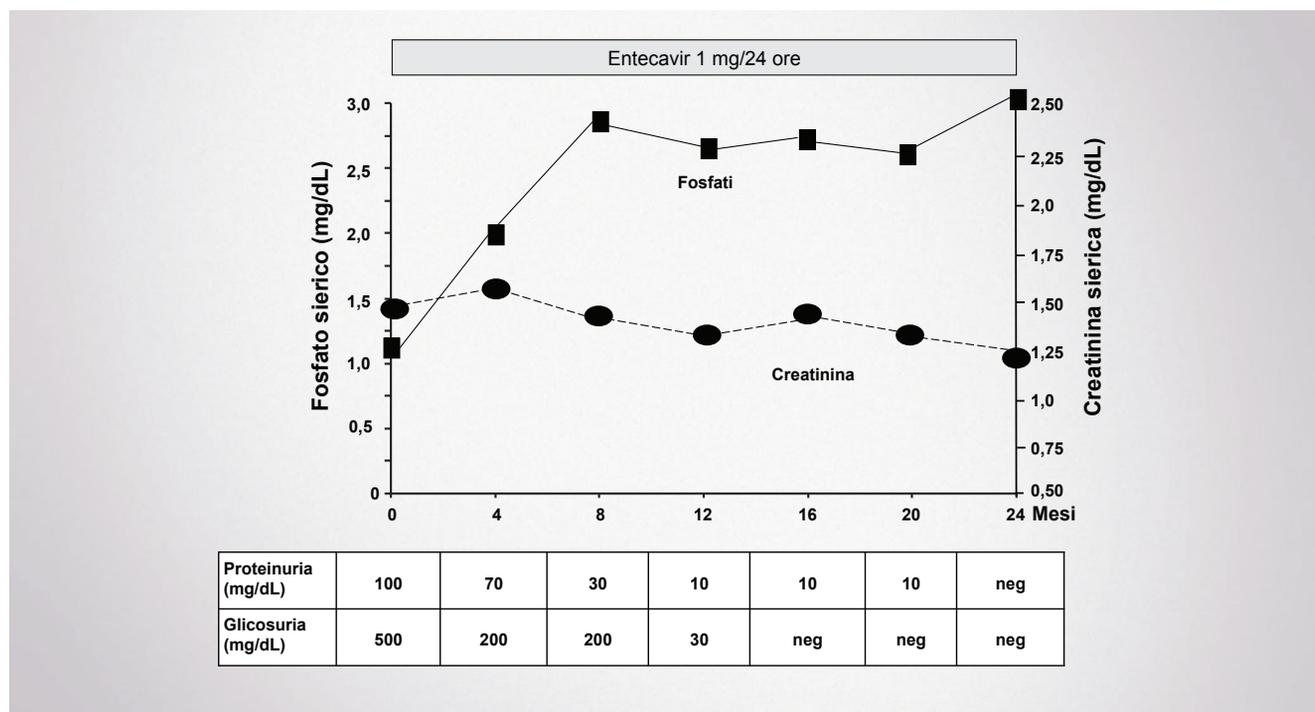


Figura 11. Variazione dei livelli di creatinina sierica, fosfato sierico, della proteinuria e glicosuria al dipstick nel paziente (caso 1) con sindrome di Fanconi indotta da TDF dopo lo switch da TDF a ETV.

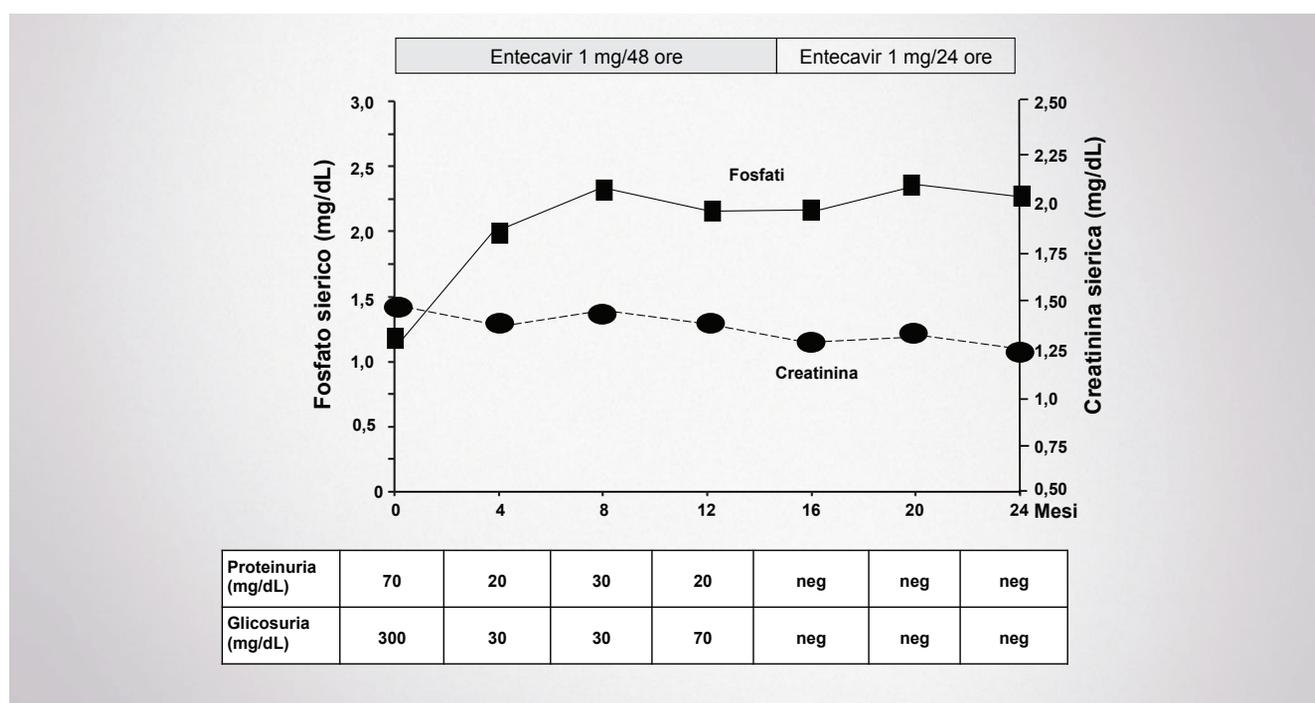


Figura 12. Variazione dei livelli di creatinina sierica, fosfato sierico, della proteinuria e glicosuria al dipstick nel paziente (caso 2) con sindrome di Fanconi indotta da TDF dopo lo switch da TDF a ETV.

sicità renale senza però evitarne l'insorgenza e/o arrestarne l'evoluzione.

Recentemente, in uno studio pilota italiano su 18 pazienti con LMV-R e livelli di HBV DNA non rilevabili, che hanno sviluppato ipofosfatemia e/o iperfosfatemia durante il trattamento con TDF, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza dell'uso di ETV. Nel breve periodo di osservazione dopo il cambio di terapia si è ottenuto un miglioramento significativo di eGFR, dei livelli di P e del $\text{TmPO}_4/\text{eGFR}$ [45].

Anche questo nostro studio multicentrico, di pratica clinica, su di un ampio gruppo di pazienti con alterata funzione renale in corso di trattamento con TDF, ha chiaramente dimostrato l'efficacia e la sicurezza di ETV nel migliorare significativamente i parametri di funzione renale senza compromettere la soppressione virologica. Durante il trattamento con ETV i valori medi di eGFR, P e $\text{TmPO}_4/\text{eGFR}$ sono significativamente migliorati sia nei soggetti con livelli basali alterati che nell'intera coorte dei pazienti, permettendo una normalizzazione dei suddetti parametri in un congruo numero di casi. Peraltro, in due pazienti il cambio di terapia era stato dettato dalla comparsa di sindrome di Fanconi, una grave patologia la cui variante farmaco-indotta è caratterizzata da un danno del tubulo renale prossimale e dalla conseguente compromissione del riassorbimento di aminoacidi, acido urico, bicarbonati, glucosio e fosfati associato all'aumento della loro escrezione nelle urine. Entrambi i casi hanno avuto un esito favorevole, andando ad aggiungersi agli altri 6 finora descritti in letteratura trattati con successo con la stessa strategia.

Un altro aspetto molto importante dello studio è rappresentato dal tasso di mantenimento della soppressione virologica poiché il 75% dei pazienti era stato in precedenza trattato con LMV e di questi il 62% aveva sviluppato LMV-R. È infatti noto come l'uso di ETV non sia raccomandato nei pazienti con pregressa esposizione e/o fallimento alla LMV per il rischio più elevato di resistenza [2]. Tuttavia, in questo studio, solo 4 (4%) pazienti (il 5% dei soggetti esposti in precedenza a LMV) hanno presentato un fallimento virologico durante terapia con ETV per comparsa di ETV e LMV-resistenza. Da notare però che in 3 pazienti ETV era stato sommi-

nistrato a dosaggio inadeguato per alcuni mesi prima del fallimento virologico, poiché al miglioramento della funzione renale non aveva fatto subito seguito l'incremento della posologia suggerito dalla scheda tecnica. Ancora oggi il tema della sicurezza e tollerabilità degli analoghi nel lungo periodo nei pazienti con epatite cronica B rimane in primo piano, soprattutto la sicurezza riguardante rene e osso. In tutti i pazienti in cui deve essere iniziato un analogo occorre misurare sia i livelli sierici della creatinina che il valore di eGFR, e al contempo valutare il "rischio renale" per adeguare la posologia dei farmaci in base alla riduzione di eGFR al di sotto dei 50 mL/minuto [2,43,44]. Inoltre, il monitoraggio della funzione renale durante il trattamento dipende anche dal farmaco impiegato e dalla classe di "rischio renale" in cui si colloca il paziente. Si definisce ad "alto rischio" il paziente con uno o più dei seguenti fattori: cirrosi scompensata, eGFR <60 mL/minuto, ipertensione arteriosa scarsamente controllata, proteinuria, diabete mellito non controllato, glomerulonefrite attiva, assunzione concomitante di farmaci nefrotossici o trapianto di organo solido. In tutti i pazienti in trattamento con TDF devono essere controllati i livelli sierici di creatinina, i P ed eGFR, mentre nei pazienti in trattamento con ETV i livelli di creatinina ed eGFR devono essere controllati solo nei pazienti ad "alto rischio". I pazienti in trattamento con ETV ad "alto rischio" e quelli in trattamento con TDF a "basso rischio" devono essere controllati ogni 3 mesi per il primo anno e ogni 6 mesi successivamente se non si osserva un peggioramento della funzione renale, mentre i pazienti in trattamento con TDF ad "alto rischio" devono essere monitorati ogni mese per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi fino alla fine del primo anno e successivamente ogni 6 mesi in assenza di peggioramento della funzione renale [2].

Per far fronte a queste problematiche di tossicità correlate all'impiego di TDF, è stato recentemente sviluppato tenofovir alafenamide (TAF) [46-50]. Negli studi a 48 settimane in pazienti con epatite cronica B, TAF ha confermato una minore tossicità renale e ossea rispetto a TDF [49,50]. Tuttavia, a fronte dei dati di efficacia e sicurezza più che decennali otte-

nuti nella pratica clinica con ETV [51-60], ci si chiede quale possa essere l'ambito d'impiego del TAF. Nei pazienti naïve, ETV ha confermato i risultati degli studi clinici in termini di efficacia e sicurezza e, soprattutto, grazie ai risultati di questo studio ETV ha dimostrato di essere una valida alternativa terapeutica anche per i pazienti esposti a LMV o con pregressa LMV-R che abbiano sviluppato un problema renale. ETV, alle dosi raccomandate dalla scheda tecnica, è stato infatti in grado di mantenere il controllo della replicazione virale nella pressoché totalità dei pazienti con viremia soppressa da lungo tempo al momento dello switch.

Nonostante l'analisi retrospettiva dei dati e l'assenza di un gruppo di controllo di pazienti con caratteristiche simili, trattati con un altro farmaco antivirale, questo studio di pratica clinica con lungo follow-up ha evidenziato come ETV sia una valida alternativa terapeutica in tutti i pazienti con danno renale glomerulare e tubulare poiché ha consentito di recuperare la funzione renale nella maggior parte dei soggetti.

Nell'attesa che studi prospettici su più ampie coorti di pazienti trattate per lunghi periodi confermino questi dati, si ritiene che non sia più indicato ridurre la dose di TDF nei soggetti che presentano un'iniziale compromissione della funzione renale, ma che si debba da subito considerare lo switch proattivo a ETV, certi del fatto che mantenere TDF, anche a dosi ridotte, in pazienti con un'iniziale compromissione renale rappresenti un rischio per un ulteriore peggioramento della funzione renale e la possibile comparsa d'insufficienza renale e/o sindrome di Fanconi. Questa raccomandazione è valida anche nei pazienti a maggiore rischio, quali i soggetti esposti in passato ad ADV per lo sviluppo di LMV-R e poi passati a TDF. In questi pazienti la pregressa esposizione e/o la resistenza a LMV non sembrano rappresentare una controindicazione all'uso di ETV quando il farmaco è iniziato in presenza di viremia negativa e somministrato al dosaggio raccomandato.

La scelta iniziale del farmaco antivirale ha sempre rappresentato un momento fondamentale poiché spesso il trattamento deve essere mantenuto per un lungo periodo se non per tutta la vita; da oggi, qua-

lora la scelta – spesso obbligata perché guidata dai trattamenti precedenti – si sia rivelata problematica a causa degli effetti collaterali, vi è l'evidenza che lo switch a ETV è sicuro ed efficace.

Ringraziamenti

Hanno collaborato nella raccolta dei dati:

Pietro Lampertico, Alessandro Loglio, Mattia Cappelletti, Serena Zaltron, Francesco Castelli, Pietro Andreone, Vincenzo Messina, Roberto Ganga, Nicola Coppola, Aldo Marrone, Maurizio Russello, Alfredo Marzano, Gloria Taliani, Massimo Fasano, Stefano Fagioli, Erica Villa, Fabrizio Bronte, Teresa Santantonio, Giuseppina Brancaccio.

Disclosures

Conflicts of interest: The author declares he has received honoraria from Roche, Gilead Sciences and Bristol-Myers Squibb. Financial support: This article was made possible by an unrestricted educational grant from Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Bibliografia

1. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hep Intl* 2015;10:1-98.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
3. Terrault N, Bzowej NH, Chang K, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2015;63:261-83.
4. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
5. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.
7. Marcellin P, Heathcote EJ, Berg T, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate on renal function in chronic HBV patients in three global randomized studies. *J Hepatol* 2011;54 (Suppl. 1):S296-7.
8. Manns MP, Akarca US, Chang TT, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV- 901. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:361-8.
9. Pan CQ, Chan S, Trinh H, et al. Similar efficacy and safety of

- tenofovir in Asians and non-Asians with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015;21:5524-31.
10. Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60:1457-64.
 11. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-75.
 12. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5):S185-95.
 13. Ha NB, Ku K, Ha NB, et al. Renal function in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir monotherapy: a matched case cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:873-7.
 14. Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:310-9.
 15. Lampertico P, Soffredini R, Mangia G, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naive field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2013;58 (Suppl. 1):653A.
 16. Viganò M, Lampertico P, Mangia G, et al. Incidence and clinical consequences of reduced tubular phosphate re-absorption in naive chronic hepatitis B patients either untreated or treated with tenofovir for 2 years in a field practice study. *Hepatology* 2013;58(Suppl. 1):678A.
 17. Chen TM, Lin CC. Letter: tenofovir is associated with higher probability of acute kidney injury compared with entecavir. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:406-7.
 18. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patient: real world experience. *Clin Microbiol Infect* 2015;22:95.e1-7.
 19. Tien C, Xu JJ, Chan LS, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling. *Dig Dis Sci* 2015;60:566-72.
 20. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011;2011:354908.
 21. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995;333:1099-105.
 22. Cihlar T, Lin DC, Pritchard JB, et al. The antiviral nucleotide analogs cidofovir and adefovir are novel substrates for human and rat renal organic anion transporter 1. *Mol Pharmacol* 1999;56:570-80.
 23. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:107-19.
 24. Viganò M, Lampertico P, Colombo M. Drug safety evaluation of adefovir in HBV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:809-18.
 25. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, et al. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011;57:773-80.
 26. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:99-103.
 27. Fung J, Seto WK, Lai CL, et al. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:428-34.
 28. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313:837-46.
 29. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
 30. Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4273-87.
 31. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, et al. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41:292-309.
 32. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection. *Antivir Ther* 2013;18:945-8.
 33. Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B mono-infected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *J Clin Virol* 2014;61:600-3.
 34. Samarkos M, Theofanis V, Eliadi I, et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:342.
 35. Gomez Martinez MV, Gallardo FG, Pirogova T, et al. Bone scintigraphy and secondary osteomalacia due to nephrotoxicity in a chronic hepatitis B patient treated with tenofovir. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:103-5.
 36. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection. *Hepatology* 2015;62:1318-20.
 37. Harkisoen S, Arends JE, Hoepelman AI, et al. Renal proximal tubular dysfunction due to tenofovir in a patient with chronic hepatitis B mono-infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:e67-9.
 38. Conti F, Vitale G, Cursaro C, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection. *Ann Hepatol* 2016;15:273-6.
 39. Magalhães-Costa P, Matos L, Barreiro P, et al. Fanconi syndrome and chronic renal failure in a chronic hepatitis B mono-infected patient treated with tenofovir. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:512-4.
 40. Kumar N, Bower M, Nelson M. Severe vitamin D deficiency in a patient treated for hepatitis B with tenofovir. *Int J STD AIDS* 2012;23:59-60.
 41. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;10:482-7.

42. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
43. Baraclude package insert at: www.packageinserts.bms.com/pi/pi_baraclude.pdf.
44. Viread package insert at: www.gilead.com.
45. Mangia G, Lampertico P, Facchetti F, et al. ETV monotherapy improves renal function in lamivudine resistant patients developing renal side effects during long-term TDF exposure. *Hepatology* 2013;58(Suppl 1):abstract 995.
46. Antela A, Aguiar C, Compston J, et al. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med* 2016;17(Suppl 2):4-16.
47. Murakami E, Wang T, Park Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3563-9.
48. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2014;62:533-40.
49. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. A Phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: Week 48 efficacy and safety results. *J Hepatol* 2016;64:S135.
50. Chan HYL, Fung S, Seto WK, et al. A Phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-positive chronic HBV: week 48 efficacy and safety results. *J Hepatol* 2016;64:S161.
51. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443-51.
52. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012;57:508-14.
53. Wang CC, Tseng KC, Peng CY, et al. Viral load and alanine aminotransferase correlate with serologic response in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:46-50.
54. Luo J, Li X, Wu Y, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci* 2013;10:427-33.
55. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, et al. 5-year entecavir treatment in NUC-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:S306.
56. Tanwandee T, Charatcharoenwitthaya P, Chainuvat S, et al. Efficacy and safety of entecavir treatment of chronic hepatitis B patients in real-world clinical practice. *Hepatology* 2013;58:672A.
57. Liu A, Ha NB, Lin B, et al. Low hepatitis B envelope antigen seroconversion rate in chronic hepatitis B patients on long-term entecavir 0.5 mg daily in routine clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:338-43.
58. Seto WK, Lam YF, Fung J, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1028-34.
59. Ridruejo E, Marciano S, Galdame O, et al. Efficacy and safety of long term entecavir in chronic hepatitis B treatment naïve patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2014;13:327-36.
60. Ahn J, Lee HM, Lim JK, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US – the ENUMERATE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:134-44.