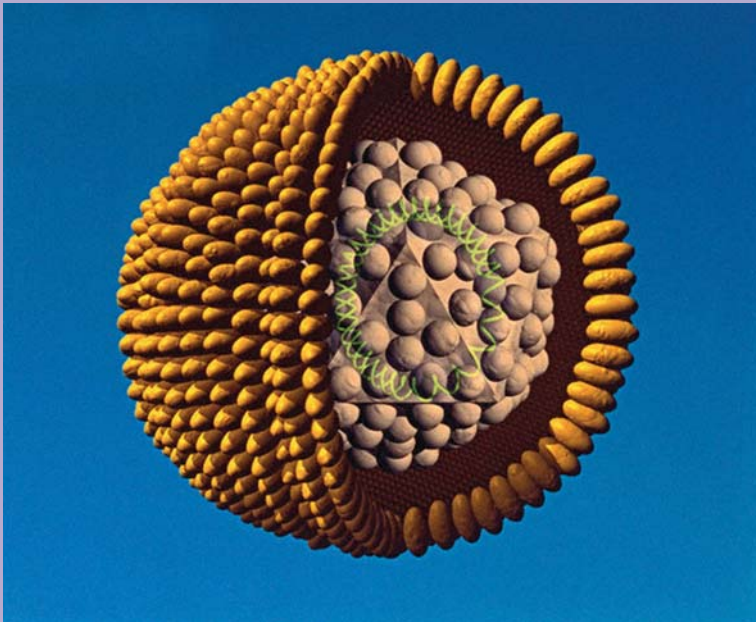




L'infezione da virus dell'epatite B



©2009 **MEDIPRINT** S.r.l. - Cod. 100/08
00141 Roma - Via Val Maggia, 28
tel. 06.88.45.351-2 - fax 06.88.45.354
E-mail: mediprint@mediprint.it - www.mediprint.it

Direttore Editoriale: Antonio Guastella

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie),
senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di febbraio 2009

L'infezione da virus dell'epatite B

**Maurizia R. Brunetto, Vito Di Marco, Giovanna Fattovich,
Maria Guido, Pietro Lampertico, Alfredo Marzano, Gabriele Missale,
Teresa Pollicino, Daniele Prati, Teresa Santantonio,
Antonina Smedile, Tommaso Stroffolini**

Indice

Introduzione	4
Eziologia, epidemiologia e storia naturale	5
Il virus dell'epatite B	5
Epidemiologia	7
Storia naturale dell'infezione	9
Decorso clinico	12
Screening, diagnosi e follow-up	15
Test di primo livello per la diagnosi di infezione	15
Screening per la valutazione dello stato di avvenuta esposizione ad HBV	16
Test di secondo livello per la caratterizzazione dell'infezione, l'identificazione del paziente con malattia epatica HBV-indotta	18
Inquadramento del portatore di infezione da HBV: momenti del percorso diagnostico	19
L'epatite acuta B	20
La biopsia epatica	20
Metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica	22
Terapia dell'epatite cronica da HBV e sue complicanze	24
Farmaci anti-epatite B	24
Strategie terapeutiche	25
Terapia con analoghi nucleos(t)idici	27
Terapia dei pazienti con cirrosi epatica	30
Il trapianto di fegato	33

L'infezione da virus dell'epatite Delta	35
Il virus e i genotipi	35
Modalità di trasmissione dell'infezione da HDV	35
Incidenza e prevalenza	36
Storia naturale	37
Diagnosi e follow-up	38
Terapia	39
Le associazioni di volontariato in epatologia	41
Bibliografia essenziale	44

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima in circa quattrocento milioni i portatori cronici di infezione da virus dell'epatite B (HBV), identificati sulla base della positività dell'antigene di superficie del virus (HBsAg). Di fatto, pertanto, il numero dei portatori cronici di HBV è circa 2 volte superiore rispetto a quello dei portatori d'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e 7 volte maggiore di quello dei soggetti infettati dal virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV).

L'infezione da HBV si associa a un ampio spettro di forme cliniche, che vanno dall'epatite acuta benigna all'epatite fulminante e dallo stato di portatore cronico senza malattia all'epatite cronica, alla cirrosi e all'epatocarcinoma (HCC). Bisogna anche ricordare che l'HBV è, nel mondo, la causa più frequente d'insorgenza di HCC, tanto che l'OMS lo classifica come il più importante agente carcinogenetico noto dopo il fumo di tabacco.

Anche se l'introduzione della vaccinazione da HBV ha cambiato positivamente l'epidemiologia dell'infezione nel nostro Paese, la malattia di fegato HBV-correlata rimane un importante problema per la sanità pubblica. Il corretto utilizzo dei vecchi e nuovi strumenti terapeutici è fondamentale per la cura del singolo e la prevenzione dell'infezione e delle complicanze dell'epatite cronica da HBV. In questo contesto, lo stretto rapporto tra Medico di Medicina Generale, specialista Epatologo e organi politici deputati alla Sanità Pubblica, con l'aiuto delle Associazioni di Volontariato, è fondamentale al fine di migliorare la prevenzione e la cura di una delle principali cause di malattia del fegato.

Questo volume si propone di illustrare le caratteristiche dell'infezione da HBV, i rischi connessi alla malattia di fegato che essa determina e le modalità terapeutiche utilizzabili per controllarla. Inoltre una sezione è dedicata all'infezione da virus dell'epatite Delta che, come è noto, insorge esclusivamente nei soggetti HBsAg-positivi.

Eziologia, epidemiologia e storia naturale

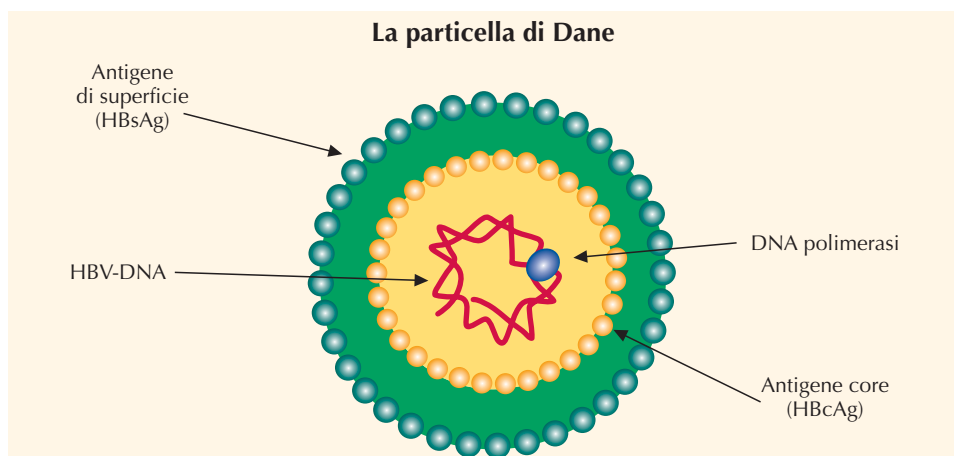
Il virus dell'epatite B

L'HBV appartiene agli *Hepadnaviridae*, famiglia di virus a DNA con spiccato tropismo verso le cellule epatiche.

Alla microscopia elettronica il virione dell'HBV appare come una particella sferica di 42-nm di diametro (particella di Dane) costituita da un involucro esterno di natura lipoproteica, chiamato "envelope" e contenente gli antigeni di superficie del virus e da un rivestimento proteico interno, il *capside* - dotato di specificità antigenica (antigene core) - che nel suo interno racchiude il genoma (HBV-DNA) e la polimerasi virale, che è l'enzima responsabile della replicazione del virus in seno agli epatociti infettati (Fig. 1). Il *capside*, il genoma e la polimerasi nel loro insieme formano il core o nucleocapside del virione.

Il ciclo riproduttivo dell'HBV presenta delle caratteristiche del tutto peculiari. Per la replicazione del proprio DNA l'HBV utilizza, infatti, un RNA "in-

Figura 1. Il virus dell'epatite B.



termedio" ("pregenoma") e una polimerasi che funziona da trascrittasi-inversa e che, come tale, manca della capacità di correggere gli "inserimenti nucleotidici errati" che si verificano nel corso di ciascun ciclo replicativo. Tali caratteristiche biologiche avvicinano molto l'HBV ai virus a RNA e rendono ragione dell'alto tasso di variabilità del suo genoma, che risulta essere 100 volte maggiore rispetto a quello degli altri virus a DNA. Se a ciò si aggiunge che, nell'individuo cronicamente infettato, l'HBV è capace di persistere anche per decenni nelle cellule epatiche, si comprende come un numero anche considerevole di mutazioni genetiche, sia spontanee – insorte durante la replicazione virale - sia indotte dalla pressione immunologica dell'ospite o dalle terapie antivirali, possano accumularsi nel suo genoma e determinare l'emergere di ceppi virali con nuove caratteristiche biologiche e mutate capacità replicative e patogenetiche, capaci di eludere il controllo immunitario e di resistere alle terapie antivirali.

Sulla base del grado di divergenza della sequenza nucleotidica del suo genoma, l'HBV viene classificato in 8 diversi genotipi (A-H), che presentano una distinta distribuzione etnica e geografica. In particolare, i genotipi A e D sono presenti prevalentemente in Europa, Africa e India mentre i genotipi B e C mostrano un'alta prevalenza in Asia. Nel nostro Paese il genotipo virale di più frequente riscontro è il genotipo D. Nonostante la letteratura scientifica abbia recentemente fornito alcune evidenze a sostegno di possibili correlazioni tra genotipo virale e gravità della malattia epatica o risposta alla terapia con interferone (IFN), i dati disponibili non sono sufficienti per poter attribuire, in maniera definitiva, una rilevanza clinica alla determinazione del genotipo dell'HBV.

I principali fattori di rischio per la trasmissione dell'infezione da HBV sono rappresentati da rapporti sessuali promiscui, dialisi, punture accidentali con aghi o strumenti diagnostici, uso di droghe per via intravenosa e trasfusioni di sangue; tuttavia, in un terzo dei pazienti, la fonte dell'infezione resta sconosciuta. Nei Paesi in cui non è ancora attiva la vaccinazione anti-epatite B perinatale, anche la trasmissione verticale rimane una modalità rilevante di trasmissione.

A seguito dell'infezione si possono verificare vari quadri clinici che condizioneranno poi l'evoluzione della malattia. Questi si possono schematizzare come:

- 1) epatite acuta;
- 2) epatite fulminante con necrosi epatica massiva;
- 3) epatite cronica non progressiva;
- 4) malattia cronica progressiva che esita in cirrosi;
- 5) stato di portatore inattivo;
- 6) sovrainfezione o coinfezione con il virus dell'epatite Delta.

Dopo l'esposizione al virus, in un ospite non immune, si può sviluppare un'infezione transiente. Questa situazione si verifica più frequentemente se un soggetto adulto immunocompetente viene a contatto con basse dosi di virus a livello delle mucose ed è una situazione che porta a guarigione completa. Quando invece si verifica un'esposizione parenterale a una maggiore dose infettante, solitamente si assiste a un quadro clinico anche severo, tipico dell'epatite acuta.

L'infezione è preceduta da un periodo relativamente lungo di incubazione asintomatica che dura mediamente da 4 a 12 settimane. Tale periodo è poi seguito dalla malattia acuta che persiste, per settimane o mesi, e che va incontro a guarigione con un andamento autolimitante nella maggior parte dei casi. Nei neonati, che acquisiscono l'infezione al momento della nascita, e in alcuni casi nell'adulto, l'infezione può andare incontro a cronicizzazione dopo una fase acuta o più frequentemente in modo inapparente senza i segni clinici di un'evidente epatite acuta.

Epidemiologia

Negli ultimi trent'anni l'epidemiologia dell'infezione da HBV in Italia ha subito drastiche modifiche. Nel corso del decennio 1970-1980 l'Italia era un paese a media endemia, con ampie variazioni geografiche nella prevalenza dei portatori cronici di HBsAg (la prevalenza nella popolazione generale era pari al 2-8% con i livelli più elevati riscontrati nelle aree meridionali e insulari). La trasmissione intrafamiliare costituiva la modalità più comune di dif-

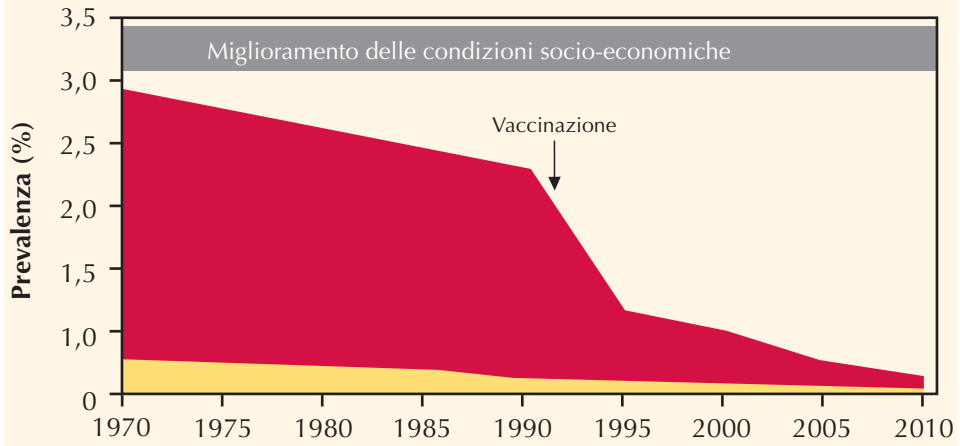
fusione del virus, la maggior parte dei portatori cronici era HBeAg-positivo, un'elevata percentuale di soggetti con malattia cronica di fegato era HBsAg-positiva, l'infezione da virus Delta era di frequente riscontro. A distanza di trent'anni il quadro si è totalmente modificato:

- 1) l'Italia è un paese a bassa endemia (la percentuale di portatori cronici nella popolazione generale è verosimilmente inferiore all'1%);
- 2) non esistono più variazioni geografiche nella prevalenza di portatori cronici;
- 3) la trasmissione sessuale rappresenta la modalità più frequente di acquisizione dell'infezione;
- 4) la grande maggioranza dei portatori cronici è anti-HBe-positiva;
- 5) l'infezione Delta è di raro riscontro;
- 6) non più del 12-13% dei soggetti con malattia cronica di fegato è HBsAg-positivo.

Le ragioni di questi cambiamenti sono da ascrivere sia al miglioramento delle condizioni socio-sanitarie che all'inserimento dell'obbligo della vaccinazione anti-epatite B nel 1991. Il miglioramento del livello di istruzione, delle abitudini di vita e la riduzione della dimensione del nucleo familiare, concretizzatisi in Italia nel corso di questi ultimi decenni, hanno influito sulla dinamica dell'infezione, riducendone la forza. La vaccinazione ha poi ulteriormente rafforzato il controllo dell'infezione e ciò, soprattutto, nella fascia di età dai 15 ai 24 anni (Fig. 2). Infine l'introduzione di test sierologici (HBsAg) e biomolecolari (Nucleic Acid Technology, HBV-NAT), sempre più efficaci per l'identificazione dei donatori a rischio, ha reso la trasmissione attraverso la trasfusione un evento rarissimo.

Si pone il quesito se il flusso migratorio di soggetti provenienti da aree in cui l'HBV è a endemia medio-elevata, possa nel futuro modificare l'attuale situazione epidemiologica del nostro Paese. In tale contesto, anche se si è già registrato un incremento dei casi di epatite B acuta dovuta a rapporti sessuali con cittadini stranieri non è, tuttavia, ipotizzabile un incremento del livello di endemia. Perché tale modifica si realizzi sarebbe, infatti, necessario il verificarsi di un incremento dei casi di infezione perinatale, ossia l'instaurarsi di un meccanismo attraverso cui si alimenta il pool di portatori cronici in

Figura 2. Andamento epidemiologico dell'infezione da HBV (in rosso) e da HDV (in giallo) in Italia dal 1970 ad oggi.



un'area geografica. Le indagini svolte sulle gestanti hanno, peraltro, fornito dati rassicuranti. Si è, infatti, evidenziato che le gestanti cittadine straniere, pur avendo un'adesione allo screening per l'HBsAg inferiore alle gestanti italiane, ove risultino portatrici di HBsAg, sottopongono i propri neonati alla vaccinazione anti-epatite B con un tasso di aderenza superiore alle gestanti italiane. Ciò che ne risulta è che l'efficacia totale della vaccinazione anti-epatite B in Italia è più elevata nei neonati da madre cittadina straniera che in quelli da madre italiana. Pertanto, anche se il flusso migratorio sta comportando un incremento dei casi di epatite acuta, ciò sembra non tradursi in un aumento del livello di endemia dell'infezione da HBV nel nostro Paese.

Storia naturale dell'infezione

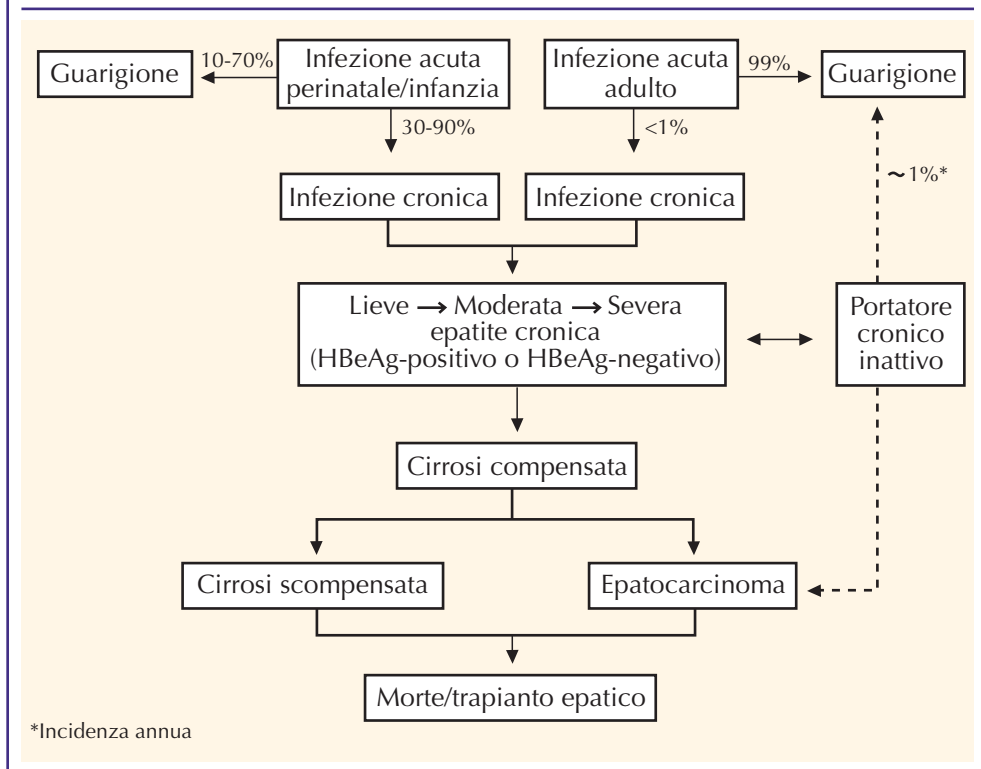
L'HBV può causare un'infezione sia acuta che cronica. L'epatite acuta è asintomatica in oltre l'80% dei casi e solo in piccola percentuale si manifesta con ittero, astenia, nausea, vomito, febbre o dolori addominali. L'epatite acuta può evolvere in:

L'infezione da virus dell'epatite B

- 1) epatite fulminante nello 0,5-1% dei casi, condizione caratterizzata da grave insufficienza epatica ed elevata mortalità;
- 2) guarigione;
- 3) forme croniche.

L'evoluzione dell'infezione acuta verso la guarigione o la cronicizzazione dipende dall'età in cui si contrae l'infezione. La probabilità di sviluppare un'infezione cronica è più elevata nei soggetti che si infettano alla nascita (90%) o durante l'infanzia (20-30%) quando la risposta immunitaria è deficitaria, rispetto al soggetto che si infetta in età adulta (<1%) quando è in grado di svi-

Figura 3. Schema della storia naturale dell'infezione da HBV.



luppate una risposta immunitaria vigorosa contro il virus (Fig. 3).

La persistenza dell'HBsAg per più di 6 mesi permette di diagnosticare la cronicizzazione dell'infezione. La storia naturale dell'infezione cronica è contraddistinta da 4 fasi sulla base dell'interazione tra virus e sistema immune dell'ospite: immunotolleranza, immuno-attivazione, bassa o assente replicazione, riattivazione.

Fase di immunotolleranza. La fase di immunotolleranza è caratterizzata da positività per l'HBeAg, elevati livelli di HBV-DNA, transaminasi normali e minimo danno epatico (epatite cronica HBeAg-positiva con transaminasi normali). Questa fase può durare per 10-30 anni nei soggetti che si infettano alla nascita o nella prima infanzia (1-5 anni) (principalmente bambini asiatici), mentre è generalmente di breve durata o assente nei soggetti che acquisiscono l'infezione in età adulta.

Fase di immuno-attivazione. La seconda fase è caratterizzata dall'attivazione del sistema immunitario che determina la distruzione immuno-mediata degli epatociti infettati dall'HBV, con conseguente riduzione dei livelli circolanti di HBV-DNA, aumento dei livelli di transaminasi e significativa necrosi e infiammazione con grado variabile di fibrosi alla biopsia epatica. L'HBeAg è positivo e i livelli di HBV-DNA sono superiori a 20.000 UI/mL o, comunque, generalmente molto elevati. I soggetti che acquisiscono l'infezione nella tarda infanzia, durante l'adolescenza o in età adulta generalmente si presentano, nella fase di immuno-attivazione, con epatite cronica HBeAg-positiva e transaminasi elevate.

Bassa o assente replicazione virale. Un'importante evoluzione della fase di immuno-attivazione è la distruzione progressiva degli epatociti infettati dall'HBV, con eliminazione dell'HBeAg e sierconversione ad anti-HBe e, quindi, transizione alla terza fase caratterizzata dalla bassa o assente replicazione virale (portatore cronico inattivo). In questa fase l'HBeAg è negativo e l'anti-HBe-positivo, l'HBV-DNA non è rilevabile o presenta bassi livelli (al di sotto di 2.000 UI/mL), le transaminasi sono nella norma e il danno epatico è minimo.

Tabella I. Profili sierologici dell'infezione cronica da HBV.

Fase	ALT	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA	Copie/mL	IU/mL
Immuno-tolleranza	Normali o minimamente elevate	Positivo	Negativo	Livelli molto elevati	$>10^8$	$>2 \times 10^7$
Epatite cronica HBeAg-positiva	Persistentemente elevate	Positivo	Negativo	Livelli elevati	$>10^5$	>20.000
Epatite cronica HBeAg-negativa	Elevate e spesso fluttuanti	Negativo	Positivo	Livelli moderati, spesso fluttuanti	>10.000	>2.000
Portatore cronico inattivo	Normali	Negativo	Positivo	Livelli bassi o non rilevabili	<10.000	<2.000

Fase della riattivazione. La fase della riattivazione è caratterizzata dalla negatività per l'HBeAg e dalla positività per gli anti-HBe, livelli di HBV-DNA moderatamente elevati (da 2.000 a 20 milioni UI/mL) e spesso fluttuanti, transaminasi elevate e moderata o severa necroinfiammazione con grado variabile di fibrosi alla biopsia epatica (epatite cronica HBeAg-negativa). Sulla base della conoscenza della storia naturale dell'infezione cronica da HBV, i pazienti possono essere classificati in uno dei seguenti quadri clinici a seconda del loro stato sierologico: epatite cronica HBeAg-positiva ed epatite cronica HBeAg-negativa o stato di portatore cronico inattivo (Tab. I).

Decorso clinico

Epatite cronica HBeAg-positiva. La durata dell'epatite cronica HBeAg-positiva tipica con transaminasi elevate è variabile e può essere prolungata causando la progressione dell'epatite cronica a cirrosi, ma studi di storia naturale hanno evidenziato come la maggioranza dei pazienti vanno incontro a sier conversione spontanea da HBeAg ad anti-HBe e diventano portatori cronici inattivi. Il tasso annuale di sier conversione spontanea da HBeAg ad anti-HBe è del 10-15%. La sier conversione ad anti-HBe può essere prece-

duta da un importante rialzo delle transaminasi, simile a quello che si ha nell'epatite acuta (>1.000 UI/L).

Epatite cronica HBeAg-negativa. L'epatite cronica HBeAg-negativa è sostenuta da ceppi virali capaci di replicare, ma caratterizzati dalla presenza di specifiche mutazioni nella regione pre-core e core che impediscono la produzione dell'HBeAg. La selezione di questi mutanti virali è influenzata dal genotipo. L'epatite cronica HBeAg-negativa è, pertanto, più frequente in Italia e nel bacino mediterraneo, dove prevale il genotipo D, e in Asia dove sono frequenti sia il genotipo B che C. La caratteristica più importante dell'epatite cronica HBeAg-negativa è l'andamento fluttuante delle transaminasi e della viremia con talora periodi anche prolungati di remissione bioumorale e virologica. La remissione spontanea e sostenuta della malattia è molto rara.

Portatore cronico inattivo. Studi di storia naturale hanno dimostrato che i portatori cronici inattivi hanno una prognosi eccellente dopo 20-30 anni di osservazione, con una sopravvivenza simile a quella della popolazione generale. Nella maggior parte dei casi la condizione di portatore cronico inattivo può durare tutta la vita. La sieroconversione spontanea da HBsAg-positivo ad anti-HBs-positivo può avvenire con un tasso annuale pari a circa l'1% (Fig. 3). In una percentuale di portatori cronici inattivi si può verificare una riattivazione virale spontanea o indotta da immunosoppressione farmacologica, con ricomparsa della positività per l'HBeAg o, più frequentemente, con transizione in epatite cronica HBeAg-negativa. È stato stimato che l'incidenza annua di progressione da portatore cronico inattivo a epatite cronica HBeAg-negativa sia dell'1-3%.

Progressione della malattia a cirrosi e sue complicanze. La progressione da epatite cronica a cirrosi sembra essere più rapida nei pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa rispetto a quelli con epatite cronica HBeAg-positiva (Fig. 3). Il rischio di sviluppare HCC varia in modo sostanziale a seconda dell'area geografica e dello stadio della malattia alla diagnosi. Il rischio di HCC è più elevato nei soggetti HBsAg-positivi asiatici o africani rispetto ai

caucasici dei paesi occidentali, verosimilmente per una più precoce acquisizione dell'infezione in epoca perinatale o prima infanzia, più lunga durata della malattia e/o esposizione a carcinogeni ambientali. Il rischio inoltre è più elevato nei pazienti con cirrosi rispetto a quelli senza cirrosi epatica (Fig. 3). Nel paziente che si presenta con una cirrosi compensata da HBV il rischio a 5 anni di morte correlata alla malattia epatica è del 15% circa. Dopo il primo episodio di scompenso epatico la prognosi peggiora notevolmente, con elevati tassi di mortalità.

Alti livelli di replicazione virale e attività di citolisi epatica persistenti nel tempo sono i più importanti fattori prognostici di progressione verso la cirrosi, lo scompenso epatico, l'HCC e la morte correlata alla malattia epatica. Altri fattori predittivi di progressione di malattia sono: età più avanzata alla diagnosi, sesso maschile, razza asiatica o africana, picchi ricorrenti di citolisi epatica, infezione concomitante da virus dell'epatite C (HBV/HCV) e/o dall'agente Delta (HBV/HDV) e abuso di alcool.

Screening, diagnosi e follow-up

L'HBV non è direttamente citopatico e, nella pratica clinica, è possibile riscontrare infezioni croniche da HBV in assenza di significativo danno epatico, sia nei soggetti "tolleranti" nei confronti del virus, che nei soggetti che hanno sviluppato una risposta immune specifica ed efficace nel controllare la replicazione virale.

È quindi indispensabile che l'epatologo, una volta identificata l'infezione, definisca la fase dell'infezione e il ruolo patogenetico del virus, nel caso sia presente un danno epatico.

Attualmente, grazie al contributo dell'immunometria classica e della biologia molecolare,

si dispone di un ampio spettro di marcatori, che permettono di rispondere ai principali quesiti diagnostici (Tab. II).

Tabella II. Marcatori virali e relative categorie diagnostiche.

Marcatori virali	Categorie diagnostiche
Anti-HBs	Immunità
Anti-HBc	Esposizione
HBsAg	Infezione
HBV-DNA, HBeAg	Replicazione
IgM anti-HBc	Malattia

Test di primo livello per la diagnosi di infezione

Un soggetto è portatore dell'infezione da HBV quando nel suo organismo è presente il virus. Quest'ultimo può essere identificato dimostrando la presenza, nel siero, del suo HBsAg o in assenza di HBsAg sierico, del suo acido nucleico (HBV-DNA) nel siero o nel fegato. Nel primo caso l'infezione è definita conclamata, nel secondo occulta.

Diagnosi dell'infezione conclamata: si basa sulla dimostrazione, nel sangue, dell'HBsAg. Occorre ricordare come la determinazione degli antigeni (e anticorpi) è influenzata dall'affinità e avidità di riconoscimento di questi ultimi nei confronti dell'anticorpo (o antigene) presente nel test.

Diagnosi dell'infezione occulta: si basa sulla dimostrazione nel sangue e/o

nel fegato, di HBV-DNA in soggetti HBsAg-negativi.

L'infezione occulta da HBV potrebbe avere importanti implicazioni cliniche, in particolare per ciò che concerne il rischio di riattivazione dell'infezione, in pazienti sottoposti a chemioterapia o immunosoppressione, anche se la reale dimensione del problema è attualmente in fase di studio. In ambito trasfusionale, per evitare il rischio di trasmissione dell'HBV da portatori di infezione occulta, l'HBV-DNA viene ricercato con test di elevata sensibilità (NAT) sulle donazioni raccolte.

Nella pratica clinica, il medico deve ricordare che:

1) in presenza di marcatori di avvenuta esposizione all'HBV (positività per anti-HBc), esiste un'elevata possibilità che il soggetto mantenga tracce del virus nel suo organismo;

2) l'infezione da HBV è distinta in fasi sulla base della presenza, nel sangue, degli antigeni o degli omologhi anticorpi (HBsAg/anti-HBs, HBeAg/anti-HBe). In realtà lo studio della risposta umorale con tecniche specifiche ha dimostrato come gli immunocomplessi antigene/anticorpo omologo sono presenti sia prima che dopo le fasi di sierconversione. Perciò un basso titolo di anti-HBs può indicare la persistenza di una risposta anticorpale anamnestiche anni dopo l'esposizione primaria risolta, ma può anche indicare un'infezione cronica con bassa produzione antigenica. La presenza, invece, di anti-HBs ad alto titolo indica una florida risposta anticorpale in assenza di una significativa produzione antigenica. Ne consegue che, in caso di immunosoppressione o chemioterapia, i soggetti con profilo sierologico di pregressa esposizione ad HBV devono essere monitorizzati per cogliere precocemente l'eventuale ricomparsa di infezione conclamata.

Nel soggetto HBsAg-positivo deve sempre essere esclusa la presenza dell'infezione da HDV con la ricerca degli anticorpi anti-HDV.

Screening per la valutazione dello stato di avvenuta esposizione ad HBV

La disponibilità di una profilassi attiva (vaccinazione), passiva (immunoglobuline specifiche) e di trattamenti antivirali specifici impone che la presenza

di un'avvenuta esposizione all'HBV o l'eventuale presenza di un'infezione in atto venga a essere ricercata al fine di procedere alle adeguate misure di profilassi primaria, secondaria o di cura del soggetto in esame o delle persone eventualmente esposte a rischio di contagio.

I marcatori che dovranno essere ricercati sono: l'HBsAg per evidenziare la presenza di un'infezione conclamata, l'anti-HBs e l'anti-HBc per dimostrare la presenza dell'immunità acquisita dopo vaccinazione (in caso di anti-HBs isolato) o dopo infezione (in caso di presenza contemporanea di anti-HBs/anti-HBc).

Determinazione di HBsAg/anti-HBs/anti-HBc:

- familiari, conviventi o partner sessuali di soggetti HBsAg-positivi;
- tossicodipendenti attivi o pregressi;
- persone con attività sessuale promiscua o malattie sessualmente trasmissibili;
- carcerati;
- soggetti con persistente alterazione delle transaminasi;
- soggetti con infezione da HCV e HIV;
- pazienti sottoposti a dialisi renale;
- soggetti da sottoporre a chemioterapia o terapie immunosoppressive o a trapianto d'organo;
- donne in gravidanza;
- operatori sanitari;
- donatori di sangue o di organi o tessuti;
- immigrati da aree geografiche ad alta-intermedia endemia per infezione da HBV¹.

¹Paesi in cui la prevalenza dell'infezione cronica da HBV è intermedia (2%-7%): Asia centrale e sud-occidentale, Israele, Giappone, Europa Orientale e Meridionale, Russia, Honduras e Guatemala. Paesi ad alta prevalenza (>8%): Africa; Sud-Est Asiatico, comprendente Cina, Corea, Indonesia, e Filippine; Medio-Oriente; Isole del Pacifico Meridionale e Occidentale; territorio del Rio delle Amazzoni; alcune aree dei Carabi, come Haiti e la Repubblica Dominicana.

Test di secondo livello per la caratterizzazione dell'infezione, l'identificazione del paziente con malattia epatica HBV-indotta

Per garantire un accurato inquadramento del portatore di infezione cronica da HBV è necessario valutare lo stato replicativo del virus (presenza o assenza dell'HBeAg e livelli di HBV-DNA) e la presenza di danno virus indotto (presenza di IgM anti-HBc).

HBV-DNA. L'implementazione delle tecniche di biologia molecolare ha portato a un notevole aumento della sensibilità delle metodiche per la determinazione dell'HBV-DNA (Tab. III), associato alla possibilità di quantizzare, in modo affidabile, i livelli viremici.

L'HBV-DNA è un marcatore di replicazione virale e di infezione, ma non un marcatore diretto di malattia epatica.

Tabella III. Sensibilità e range dinamico delle metodiche per la quantizzazione dell'HBV-DNA.

Metodica	Sensibilità (IU/mL)*	Range dinamico (IU/mL)
Versant HBV-DNA 3,0 (bDNA)	$3,5 \times 10^2$	$3,5 \times 10^2 - 1,8 \times 10^7$
Cobas TaqMan 48 HBV	3×10^1	$3 \times 10^1 - 1,1 \times 10^8$
RealArt HBV-PCR	2×10^1	$2 \times 10^1 - 10^8$
Real-Time HBV-PCR	1×10^1	$1 \times 10^1 - 1 \times 10^9$
Metodica	Sensibilità (cp/mL)	Range dinamico (cp/mL)
Digene Hybrid Capture II	$1,4 \times 10^5$	$2 \times 10^5 - 1 \times 10^9$
Ultrasensitive Hybrid Capture	$4,7 \times 10^3$	$4,7 \times 10^3 - 5,7 \times 10^7$
Liquid Hybridization	$4,5 \times 10^5$	$5 \times 10^5 - 1 \times 10^{10}$
Cobas HBV Amplicor Monitor	4×10^2	$2 \times 10^2 - 10^5$

*Il National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC) ha prodotto uno Standard Internazionale (WHO HBV-DNA Standard) assegnando il valore di 1.000.000 International Units a un siero contenente alti livelli di HBV-DNA (genotipo A). L'adozione delle Unità Internazionali ha contribuito a una maggiore standardizzazione nella quantizzazione della viremia. Tuttavia la conversione da copie/mL a IU/mL è disponibile solo per le metodiche di più recente introduzione (nella Tabella le metodiche per le quali la conversione in IU non è disponibile sono riportate in corsivo). I fattori di conversione da cp/mL in IU/mL forniti dalle ditte produttrici sono: Versant HBV-DNA 3,0: 1 IU/mL=5,6 cp/mL; Cobas HBV Amplicor Monitor 1 IU/mL=5,6 cp/mL; Cobas Taqman 1 IU/mL=5,8

Nella pratica clinica occorre ricordare che:

1. livelli di HBV-DNA al di sopra di 2.000 IU/mL identificano la presenza di infezione attiva; tale condizione, nel soggetto con specifica attivazione immunologica nei confronti di HBV, cioè nel paziente HBeAg-positivo in fase di immunoattivazione (non nel soggetto HBeAg tollerante!) e nel paziente anti-HBe-positivo si associa usualmente alla presenza di malattia epatica;
2. livelli persistentemente al di sotto di 2.000 IU/mL definiscono la condizione di infezione inattiva, che non si associa a danno epatico da HBV significativo;
3. i livelli viremici possono subire importanti fluttuazioni nel tempo (con temporanee cadute al di sotto della soglia di 2.000 IU/mL anche nel paziente con epatite cronica B); pertanto un'accurata definizione dello stato replicativo nel soggetto anti-HBe-positivo con bassi livelli viremici non può essere effettuata con una singola osservazione, ma richiede una valutazione dinamica (controlli almeno trimestrali dell'HBV-DNA per 12-18 mesi).

IgM anti-HBc. Gli anticorpi IgM anti-HBc sono il marcatore di danno HBV indotto universalmente utilizzato per fare diagnosi di epatite acuta B. I più bassi livelli di IgM anti-HBc presenti nel paziente con epatite cronica sono dosabili con numerosi test commerciali.

Inquadramento del portatore di infezione da HBV: momenti del percorso diagnostico

Ricerca dell'HBeAg e dell'anti-HBe. Nel caso di positività per HBeAg il soggetto potrà essere un portatore in fase di tolleranza immunitaria o in fase di immuno-attivazione (epatite cronica HBeAg-positiva); nel caso di anti-HBe positività il portatore potrà essere in fase di immuno-attivazione (epatite cronica anti-HBe-positiva) o di controllo immune (portatore inattivo).

Dosaggio quantitativo dell'HBV-DNA. Nel caso del portatore HBeAg-positivo i livelli viremici non ci permettono di distinguere il soggetto in fase di tolleranza dal paziente con epatite cronica, anche se usualmente il soggetto tollerante presenta livelli viremici stabilmente elevati (superiori a 1×10^8 IU/mL);

nel caso del portatore anti-HBe-positivo livelli viremici al di sopra di 20.000 IU/mL (anche in un'unica determinazione) identificano il paziente con epatite cronica B. Invece livelli al di sotto di 20.000 IU/mL richiedono un periodo (12-18 mesi) di monitoraggio per la corretta caratterizzazione della fase di infezione.

Dosaggio delle IgM anti-HBc. Se eseguibile con le metodiche di adeguata sensibilità analitica, nel caso del portatore HBeAg-positivo, permette di distinguere il soggetto in fase di tolleranza (IgM anti-HBc-negativo – Index value al di sotto di 0,2 o 5 PEI Units) dal paziente con epatite cronica (IgM anti-HBc-positivo); nel caso del portatore anti-HBe-positivo contribuisce a identificare il paziente con epatite cronica (IgM anti-HBc-positivo Index value al di sopra di 0,2) dal portatore inattivo (IgM anti-HBc costantemente non dosabili).

L'epatite acuta B

Per epatite acuta primaria si intende un danno insorto dopo esposizione recente all'HBV (entro 6 mesi). La diagnosi si basa sul dato anamnestico, sulla presenza ematica dell'HBsAg e delle IgM anti-HBc ad alto titolo (oltre 0,800 di Index value o 60 PEI Units) che sui segni di danno epatico in atto (clinici, biochimici e/o istologici). La diagnosi differenziale deve essere posta con le severe riattivazioni epatiche in portatori cronici di HBV. Queste possono, infatti, associarsi a elevati livelli di IgM anti-HBc ed essere quindi difficilmente differenziabili da un'epatite acuta primaria. Il sospetto diagnostico può essere fugato da un'attenta storia clinica e dalla ricerca di eventuali indizi di una sottostante epatopatia. Occorre infine segnalare che alcune infezioni primarie da HBV possono non accompagnarsi a sintomatologia e/o danni biochimici evidenti.

La biopsia epatica

La biopsia del fegato è un test invasivo. Anche se, con le tecniche attuali, le complicanze (nei soggetti senza segni clinici di malattia scompensata), sono

rare, più spesso rappresentate dal dolore (facilmente sedabile) ed eccezionalmente da sanguinamento, l'indicazione a eseguire la biopsia in soggetti con epatopatia cronica HBV-correlata (come in altri contesti clinici) deve sempre scaturire dal bilanciare i vantaggi clinici con i rischi (sia pure minimi) e deve essere sempre condivisa con il paziente.

L'esame istologico è in grado di produrre informazioni di tipo eziologico e prognostico.

La biopsia epatica non trova, oggi, alcuna indicazione come test per la diagnosi eziologica di epatopatia HBV-correlata. Questa risiede interamente sui test sierologici che sono in grado di definire accuratamente la presenza e la fase dell'infezione. Fanno eccezione alla regola i soggetti con compromissione immunitaria (quali i pazienti trapiantati) nei quali la biopsia epatica può essere indicata per la definizione eziologica. In questi casi può essere utile la ricerca degli antigeni virali nel campione biotico con metodo immunoistochimico o la ricerca del DNA virale con tecniche di biologia molecolare.

L'esame istologico può consentire di documentare (o escludere) altre possibili cause di danno epatico associate al virus. La biopsia può pertanto essere indicata quando si sospettino patologie concomitanti la cui presenza può avere un'influenza sulle scelte terapeutiche.

Le informazioni di tipo prognostico concernono la gravità delle lesioni necro-infiammatorie (grado di attività dell'epatite) e l'estensione della fibrosi (stadio dell'epatite). I livelli di viremia, il valore delle transaminasi e la severità del danno istologico costituiscono i principali parametri sulla base dei quali è posta l'indicazione alla terapia nelle epatiti da virus B. Pertanto la biopsia epatica trova elettiva indicazione nella necessità di conoscere il grado e lo stadio dell'epatite. In presenza di segni clinici di cirrosi o quando la indicazione al trattamento è posta indipendentemente dalla severità istologica del danno, la biopsia epatica non è da considerare necessaria.

Nella pratica clinica il grado di attività e lo stadio dell'epatite vengono stimati con sistemi di valutazione "semiquantitativa". Non esiste un consenso

universale sul sistema di score da adottare e, poiché esistono differenze tra i vari sistemi (Metavir, Sistema di Ishak, Sistema di Scheuer etc.), è indispensabile che il patologo indichi chiaramente, nel referto istopatologico, il sistema adottato e che lo specialista che ha richiesto l'esame sia in grado di interpretare il significato dei differenti sistemi di valutazione.

La valutazione istologica del grado e dello stadio dell'epatite può essere influenzata dalle dimensioni del campione. Ricependo gli attuali orientamenti, l'ASIF raccomanda, per un'adeguata valutazione del grado e dello stadio delle epatiti virali, l'utilizzo di campioni di lunghezza minima pari a 2 cm. Tali campioni assicurano la presenza di un numero di spazi portali uguale o superiore a 11, che rappresenta il numero limite al di sotto del quale esiste un rischio di sottostima del danno. Poiché il diametro del campione influenza il numero degli spazi portali presenti, è opportuno che si utilizzino aghi non sottili (ossia aghi che producano un cilindro di tessuto epatico di diametro non inferiore a un millimetro). È pure dimostrato che l'esperienza specifica del patologo è un importante fattore che influenza l'interpretazione diagnostica. È pertanto auspicabile che il patologo coinvolto nella diagnostica delle epatiti abbia svolto un training elettivo e possieda esperienza nell'ambito specifico della patologia del fegato.

Metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica

La biopsia epatica, che rappresenta senza dubbio lo standard di riferimento per valutare i livelli di fibrosi, è un esame non esente da rischi e non è gradito dai pazienti. Pertanto, negli ultimi anni sono stati sviluppati approcci strumentali e laboratoristici per la valutazione non invasiva della fibrosi. L'elastometria epatica (Fibroscan) è una tecnica introdotta recentemente che, attraverso la misurazione dell'elasticità del fegato, valuta, in modo non invasivo e indiretto, la fibrosi epatica. La tecnica utilizza una sonda, che genera un'onda elastica (50Hz) nel fegato a partire dalla parete addominale. La velocità di propagazione dell'onda elastica nel fegato è direttamente proporzionale alla sua rigidità ("stiffness") e l'esame riguarda un'area che rappresenta circa 1/500 del-

l'organo. L'elasticità del fegato dipende principalmente dall'entità e tipo di fibrosi, ma può essere influenzata anche da altri fattori, quali l'entità dell'infiltrato infiammatorio o lipidico e dalla congestione ematica, oltre che dall'obesità, dalla presenza di versamenti addominali, e dall'operatore. Ad esempio durante un episodio di epatite acuta o di picco citolitico si può evidenziare un netto, anche se transitorio, aumento della rigidità del fegato, senza che vi sia di fatto un peggioramento della fibrosi. Il risultato dell'elastometria va, quindi, sempre interpretato nel contesto della valutazione clinica complessiva del singolo paziente e non va utilizzato come dato a sé stante.

Tali osservazioni hanno fatto sorgere dubbi sulla possibile applicazione dell'elastometria nel contesto dell'epatite cronica B, dove le variazioni dell'attività biochimica costituiscono un evento piuttosto frequente, a differenza dell'epatite C che è caratterizzata da una maggiore costanza dei valori di transaminasi nel tempo. Inoltre numerosi autori suggeriscono che anche l'ecografia tradizionale – attraverso l'osservazione di segni specifici quali la nodularità della superficie epatica, l'ipertrofia del lobo caudato e le caratteristiche flussimetriche delle vene sovraepatiche – possa fornire informazioni utili circa il grado di progressione della fibrosi.

Parallelamente alla diagnostica strumentale, è stata analizzata l'utilità di marcatori sierologici ed ematologici: il grado di fibrosi può essere stimato attraverso formule che utilizzano più test di laboratorio. Quelle più studiate sono il Fibrotest e gli indici APRI (AST to Platelet Ratio) e di Forns.

Particolare interesse stanno attualmente destando alcuni algoritmi che impiegano, in modo sequenziale, metodi strumentali (elastografia e/o ecografia) e laboratoristici. Questi algoritmi sono attualmente in fase di sperimentazione molto avanzata e nonostante, i diversi esami non siano ancora prescrivibili dal Sistema Sanitario Nazionale, vengono già utilizzati in alcuni centri di riferimento. In base ai risultati oggi disponibili, è possibile prevedere che metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica non sostituiranno completamente la biopsia epatica, ma potranno molto probabilmente limitarne l'uso.

Terapia dell'epatite cronica da HBV e sue complicanze

Il trattamento dell'epatite cronica B è in continua evoluzione, per la disponibilità sia di nuovi farmaci e di tecnologie sofisticate per monitorare e caratterizzare i pazienti, sia per le nuove conoscenze in campo di storia naturale, patogenesi e fattori di rischio.

Il principale obiettivo terapeutico, nel trattamento dell'epatite cronica B, è la soppressione persistente della replicazione virale, allo scopo di prevenire la progressione verso la cirrosi e le sue complicanze (epatocarcinoma, scompenso e sanguinamento gastroenterico), riducendo così la morbilità e la mortalità dei pazienti e i costi per il sistema sanitario nazionale.

Farmaci anti-epatite B

I farmaci antivirali approvati per il trattamento dell'epatite B sono attualmente gli IFN e gli analoghi nucleos(t)idici. Gli IFN sono una famiglia di proteine/citochine prodotte naturalmente dalle cellule in risposta a vari stimoli, tra i quali le infezioni virali. Il loro impiego terapeutico, nelle epatiti croniche da HBV, ha un razionale che si fonda sulle proprietà immunomodulanti e antivirali di queste proteine. Le due azioni combinate permettono di modificare il rapporto tra virus e ospite in favore dell'ospite, almeno in un sottogruppo di pazienti, anche per un periodo prolungato di anni. Sono disponibili, in commercio, due famiglie di molecole: gli IFN standard, naturali o ricombinanti, e gli IFN peghilati (Peg-IFN). La somministrazione degli IFN avviene per via sottocutanea e i profili di tollerabilità e i possibili effetti collaterali possono variare tra i diversi pazienti.

Gli analoghi nucleos(t)idici attualmente disponibili per il trattamento dell'epatite cronica B sono cinque: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir (Tab. IV).

Questi nuovi agenti antivirali in formulazione orale appartengono alla clas-

Tabella IV. Analoghi nucleos(t)idici.

Analogo nucleosidico	Nome commerciale	Posologia
Lamivudina	Zeffix®	100 mg/die
Entecavir	Baraclude®	0,5 mg/1 mg/die
Telbivudina	Sebivo®	600 mg/die
Analogo nucleotidico	Nome commerciale	Posologia
Adefovir dipivoxil	Hepsera®	10 mg/die
Tenofovir disoproxil fumarato	Viread®	300 mg/die

se degli inibitori nucleosidici/nucleotidici della DNA-polimerasi virale/trascrittasi-inversa, enzima che ha un ruolo cruciale nel ciclo di replicazione del virus. Gli analoghi nucleos(t)idici bloccano quindi la produzione di nuovi virus e riducono i livelli sierici di HBV-DNA fino a negativizzazione, mentre hanno scarso effetto sui genomi virali presenti nel nucleo degli epatociti. Ciò spiega la pronta riattivazione della replicazione virale alla sospensione del trattamento con gli analoghi nucleos(t)idici, specialmente se di breve durata.

Strategie terapeutiche

Nei pazienti con epatite cronica B si possono adottare due strategie terapeutiche. La prima prevede un trattamento di breve durata con lo scopo di indurre una significativa soppressione della replicazione virale, sia durante la terapia che dopo la sua sospensione e, nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva, la sieroconversione ad anti-HBe. Questa strategia si basa sull'impiego dell'IFN; soltanto nei pazienti HBeAg-positivi è possibile eseguire un trattamento di breve durata anche con gli analoghi nucleos(t)idici. La seconda strategia prevede un trattamento a lungo termine mirato a ottenere la sieroconversione ad anti-HBe nei pazienti HBeAg-positivi o la sieroconversione ad anti-HBs nei pazienti HBeAg-negativi; questa strategia può essere attuata soltanto con gli analoghi nucleos(t)idici.

Chi trattare. Il trattamento antivirale è indicato nei pazienti con evidenza di malattia epatica significativa, ossia epatite cronica B ad attività moderata e/o severa e cirrosi epatica compensata o in fase di scompenso. La severità di malattia è definita dall'esame istologico della biopsia epatica e/o da una serie di altri parametri, sia clinici, virologici, sierologici che di *imaging*.

Devono essere considerati, per il trattamento, i pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva che, dopo 6 mesi dalla prima osservazione, rimangono ancora HBeAg-positivi con attiva replicazione virale (HBV-DNA superiore a 20.000 IU/mL) ed evidenza biochimica di danno epatico (valori di transaminasi superiori a 2 volte la norma), e con malattia epatica lieve/moderata all'esame istologico (*Ishak staging* uguale o superiore a 2). I pazienti in fase di immuno-tolleranza, cioè con elevati livelli di viremia (HBV-DNA superiore a 2×10^7 UI/mL) e nessun'evidenza di danno epatocellulare (transaminasi nella norma) non richiedono in genere terapia antivirale, ma vanno monitorati nel tempo e rivalutati per eventuale indicazione alla terapia. Nei pazienti con profilo virologico clinico di immunotolleranza ma di età superiore a 40 anni, può essere considerata la biopsia epatica e avviato un trattamento in presenza di malattia epatica documentata istologicamente (*Ishak staging* uguale o superiore a 2).

I pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa devono essere valutati per il trattamento in presenza di attiva replicazione virale (HBV-DNA superiore a 2.000 IU/mL), valori di transaminasi superiori a 2 volte la norma e malattia epatica lieve/moderata (*Ishak staging* uguale o superiore a 2). I pazienti con HBV-DNA superiore a 2.000 IU/mL, ma con valori di transaminasi inferiori a 2 volte la norma, vanno osservati e trattati se questi ultimi dovessero elevarsi. In alternativa può essere presa in considerazione l'esecuzione della biopsia epatica ed essere effettuato un trattamento qualora venisse documentata istologicamente una malattia epatica (*Ishak staging* uguale o superiore a 2).

Nei pazienti con HBV-DNA inferiore a 2.000 IU/mL e valori di transaminasi inferiori a 2 volte la norma il trattamento non è indicato. Questi pazienti vanno osservati e trattati solo quando i valori delle transaminasi e dell'HBV-DNA dovessero elevarsi.

Come trattare. Nei pazienti con forme lievi di malattia (*Ishak staging* 1-2) si può scegliere di non trattare ed effettuare il monitoraggio del paziente o di trattare utilizzando gli IFN in quanto, non selezionando ceppi virali resistenti, non si compromettono le opzioni terapeutiche successive. Nei pazienti con malattia moderata/severa (*Ishak score* uguale o superiore a 3) gli IFN rimangono il trattamento di prima linea, mentre l'uso degli analoghi va preso in considerazione nei pazienti con controindicazioni, mancata risposta all'IFN e nei pazienti che rifiutano la terapia interferonica. Gli analoghi rappresentano l'unica opzione terapeutica nei pazienti con cirrosi epatica scompensata.

Terapia con analoghi nucleos(t)idici

Gli analoghi nucleos(t)idici si distinguono tra loro per la diversa attività antivirale o *potenza antivirale*. La soppressione della viremia è, infatti, più rapida e marcata con entecavir, tenofovir e telbivudina, a seguire con lamivudina e adefovir.

Inoltre, per quanto l'uso degli analoghi nucleos(t)idici porti inevitabilmente all'insorgenza di *farmacoresistenza* (capacità del virus di replicare in presenza del farmaco), il rischio è diverso a seconda del farmaco impiegato ed è particolarmente elevato nei pazienti in trattamento con lamivudina (70% a 5 anni), mentre è molto basso nei pazienti naïve trattati con entecavir (1% a 5 anni) (Tab. V). La resistenza di HBV alla terapia antivirale è causata da specifiche mutazioni localizzate nella trascrittasi inversa, grazie alle quali l'enzima non è più inibito dal farmaco. Lo sviluppo della farmacoresistenza dipende dalla potenza antivirale, dalla barriera genetica (numero di mutazioni richieste per lo sviluppo di farmacoresistenza), dalla barriera farmacologica (capacità di raggiungere e mantenere concentrazioni tissutali superiori alla IC50) e dalla struttura molecolare del singolo farmaco. La comparsa di ceppi virali farmacoresistenti determina la perdita della risposta terapeutica, con conseguente incremento della viremia e delle transaminasi e sono possibili riacutizzazioni epatiche, che nei pazienti cirrotici possono portare a scompenso epatico e

Tabella V. Sviluppo di farmacoresistenza in corso di terapia con analoghi.

Analogo nucleos(t)idico	Farmacoresistenza (%)
Pazienti naïve	
Lamivudina	15%-30% dopo 1 anno, ~70% dopo 5 anni
Adefovir	0% dopo 1 anno, ~30% dopo 5 anni
Entecavir	0% dopo 1 anno, ~1% dopo 5 anni
Telbivudina	9%-22% dopo 2 anni
Pazienti resistenti a lamivudina	
Adefovir (monoterapia)	~20% dopo 2 anni
Entecavir	~50% dopo 5 anni

morte. D'altro canto le mutazioni che conferiscono resistenza a lamivudina determinano resistenza crociata a telbivudina ed emtricitabina e riducono la sensibilità all'entecavir. Inoltre, durante la terapia con lamivudina, possono emergere mutazioni secondarie che conferiscono o predispongono allo sviluppo di resistenza ad adefovir o a entecavir. Nella scelta della terapia antivirale di prima linea è importante tenere conto

della potenza antivirale e del rischio di sviluppare farmacoresistenza di ciascun antivirale. Il trattamento va iniziato con l'antivirale più potente e con la più alta barriera genetica (entecavir o tenofovir).

Per l'elevato tasso di farmacoresistenza e la possibilità di resistenza crociata con gli altri antivirali, è sconsigliato l'uso in prima linea di lamivudina in monoterapia. Gli analoghi nucleos(t)idici vengono impiegati generalmente in monoterapia, in quanto non vi sono studi clinici solidi a supporto della terapia di combinazione IFN + analoghi o combinazione analogo nucleosidico/analogo nucleotidico².

²È importante ricordare che gli analoghi nucleosidici/nucleotidici disponibili per la terapia dell'epatite B sono anche attivi sul virus dell'HIV. Pertanto, l'esecuzione del test per HIV andrebbe effettuata in tutti i soggetti candidati a iniziare qualsiasi terapia antivirale orale per HBV, al fine di evitare la comparsa di resistenza HIV.

Come monitorare il paziente in terapia con analoghi nucleos(t)idici? Durante il trattamento con analoghi nucleos(t)idici è essenziale il monitoraggio della viremia per verificare se vi è una risposta appropriata alla terapia antivirale. La determinazione dell'HBV-DNA va eseguita ogni tre mesi con lo stesso metodo che deve essere sensibile e con un ampio range lineare (preferibilmente real-time PCR). La mancata riduzione dei livelli di HBV-DNA di almeno un logaritmo (log) dopo tre mesi di trattamento con un analogo nucleos(t)idico viene definita *non risposta primaria* e richiede una modifica della terapia antivirale. La persistenza di livelli di HBV-DNA dosabili (superiori a 10-15 UI/mL) alla 24^a settimana per i farmaci a bassa barriera genetica come lamivudina e telbivudina e alla 48^a settimana per i farmaci a elevata barriera genetica come adefovir, entecavir e tenofovir indica una *risposta virologica incompleta* e un'elevata probabilità di sviluppare resistenza. Anche in questi pazienti bisogna pertanto modificare la strategia terapeutica. Nei pazienti con buona risposta virologica va mantenuta la monoterapia con il farmaco scelto e continuato il corretto monitoraggio dell'HBV-DNA per verificare il mantenimento della soppressione virale o viceversa l'aumento dei livelli di HBV-DNA. L'incremento di almeno un logaritmo dell'HBV-DNA in corso di terapia ("*breakthrough*" virologico), confermato in due prelievi a distanza di un mese in un paziente aderente alla terapia, consente di porre diagnosi di resistenza e di iniziare tempestivamente una terapia di salvataggio. Nei pazienti in terapia con analoghi che presentano non risposta primaria, incompleta risposta virologica o *breakthrough* virologico è raccomandata l'esecuzione di un test di resistenza genotipica per guidare le scelte terapeutiche successive.

Come modificare la terapia antivirale? In presenza di resistenza agli analoghi bisogna innanzitutto considerare la sospensione del trattamento in corso se si ritiene non appropriata l'indicazione iniziale o in alternativa considerare l'uso del Peg-IFN. Se il paziente non può essere trattato con Peg-IFN, bisogna aggiungere precocemente un secondo analogo con diverso profilo di

resistenza, possibilmente sulla base di un test genotipico. La gestione del paziente in fallimento terapeutico per la sua complessità e per le implicazioni sulle opzioni terapeutiche future richiede l'intervento di un operatore esperto nel campo del trattamento dell'epatite cronica B.

Quando va sospeso il trattamento con gli analoghi nucleos(t)idici? Nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva, il trattamento con analoghi può essere sospeso in caso di negativizzazione dell'HBV-DNA e sierconversione ad anti-HBe dopo almeno 6-12 mesi dalla sierconversione. Nei pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa il trattamento va continuato indefinitamente per mantenere la soppressione virale. La sospensione è possibile solo nei pazienti con clearance dell'HBsAg e sierconversione ad anti-HBs.

Quali sono gli effetti collaterali? Gli analoghi nucleos(t)idici sono caratterizzati da un'ottima tollerabilità e non presentano particolari controindicazioni. In corso di terapia con adefovir e tenofovir sono state riportate alterazioni della funzionalità renale, e pertanto è raccomandato un controllo trimestrale dei livelli sierici della creatinina. Infine, la terapia con telbivudina può associarsi a miopia e richiede il controllo periodico degli enzimi muscolari (CPK); inoltre è assolutamente controindicata l'associazione con IFN per il rischio di neuropatia periferica.

Terapia dei pazienti con cirrosi epatica

L'HCC e insufficienza epatica sono le principali cause di morte nel paziente con cirrosi da HBV. Si stima che il tasso annuo di scompenso della cirrosi da HBV in pazienti con attiva replicazione virale sia del 3% circa e il rischio di sviluppo di HCC sia superiore al 2% per anno, con un'incidenza cumulativa a 5 anni del 15-20%.

L'effetto della terapia antivirale sulla storia naturale della cirrosi sia compensata che scompensata è chiaro. Gli studi sulla terapia con lamivudina a lungo termine hanno dimostrato che i pazienti trattati hanno un minor numero

di eventi clinici, anche se i pazienti che sviluppano una resistenza al farmaco perdono tale beneficio sull'evoluzione della malattia. Tuttavia, se i pazienti lamivudino-resistenti sono trattati con adefovir l'incidenza di scompenso nei pazienti con cirrosi compensata si riduce significativamente. Sembra invece che la terapia antivirale non annulli completamente il rischio di sviluppare epatocarcinoma. Si evince, quindi, che tutti i pazienti con cirrosi epatica e attiva replicazione dell'HBV devono essere trattati con farmaci antivirali con l'obiettivo di ridurre il rischio di sviluppare lo scompenso della malattia, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Prima di iniziare un trattamento devono essere valutati:

- i test di funzione epatica e la presenza di segni di scompenso clinico (score di Child-Pugh);
- i livelli sierici di HBV-DNA e di ALT;
- le co-morbidità, i cofattori, le co-infezioni che possono determinare una progressione dell'epatopatia;
- la prospettiva di un trapianto di fegato.

Per quanto riguarda i livelli di HBV-DNA, le linee guida suggeriscono di trattare i pazienti con cirrosi epatica compensata con HBV-DNA rilevabile, indipendentemente dai valori delle transaminasi. Un trattamento urgente con antivirali è indicato per i soggetti con cirrosi epatica scompensata.

Nei pazienti con cirrosi epatica compensata (HBeAg-positiva o negativa) per il trattamento di prima linea possono essere presi in considerazione il PEG-IFN- α 2a o gli analoghi nucleos(t)idici. In particolare, i pazienti senza storia di scompenso e senza segni clinici di ipertensione portale (varici esofagee e/o gastriche), i pazienti giovani, HBeAg-positivi e con predittori di risposta favorevoli (HBV-DNA inferiori a 2.000.000 IU/mL, ALT elevate) possono essere trattati con PEG-IFN- α 2a per 48 settimane. Particolare attenzione dovrà, comunque, essere posta al monitoraggio per il rischio di riacutizzazioni severe nei primi mesi di terapia nei soggetti HBeAg-positivi e nei primi mesi dopo la sospensione per tutti i soggetti trattati.

Nei pazienti già trattati con IFN, nei pazienti anziani o con altre co-morbi-

dità gravi è consigliata la terapia a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici. Deve essere scelta una monoterapia con farmaci che abbiano buona potenza e alta barriera genetica. La monoterapia con lamivudina dovrebbe essere evitata per l'alto rischio di sviluppare resistenza. La monoterapia con entecavir o con tenofovir è da preferire perché offre una veloce risposta e un basso rischio di sviluppare resistenza. La terapia prolungata con telbivudina è consigliata solo nei pazienti con bassi livelli iniziali di HBV-DNA e che raggiungono una completa soppressione virologica (HBV-DNA non rilevabile con la real-time PCR) nei primi 6 mesi di terapia. Infine, l'adefovir ha un'azione più lenta e a lungo termine un discreto rischio di resistenza, e pertanto è opportuno evitarne l'uso in monoterapia.

I pazienti con cirrosi epatica scompensata dovrebbero essere seguiti in centri specialistici che possono facilmente accedere ai centri di trapianto (ovviamente, se il paziente è in età e non presenta controindicazioni al trapianto stesso). In questo gruppo di pazienti il trattamento antivirale è urgente, perché l'obiettivo della terapia è la soppressione della viremia e la prevenzione dei "flares" epatitici che possono determinare un'insufficienza epatica. Durante la terapia, la soppressione dell'HBV-DNA è generalmente seguita da un miglioramento della funzione epatica durante i primi 3-6 mesi di terapia, ma alcuni pazienti con score di Child-Turcotte-Pugh o MELD elevati possono avere ugualmente una progressione della malattia e necessitare del trapianto di fegato in tempi brevi. Nei pazienti con cirrosi epatica scompensata è controindicata la terapia con IFN. Non ci sono ancora dati sull'uso della monoterapia con entecavir o tenofovir. Tuttavia, per tutti questi pazienti dovrebbe essere utilizzata una strategia terapeutica potente e ad elevata barriera genetica con l'obiettivo di ottenere una rapida e durevole soppressione dell'HBV-DNA e minimizzare il rischio d'emergenza di ceppi virali resistenti. Le opzioni terapeutiche attualmente raccomandate sono la terapia combinata con lamivudina e adefovir. La terapia combinata con telbivudina e adefovir o con lamivudina e tenofovir possono essere una valida alternativa, ma fino a oggi queste combinazioni non sono state studiate nei pazienti con cirrosi

epatica avanzata o scompensata.

Il monitoraggio dei pazienti con cirrosi deve essere eseguito più frequentemente con controlli della funzione epatica e delle condizioni cliniche. I controlli della viremia devono essere eseguiti mensilmente per i primi 3-6 mesi e con un test sensibile come la *real-time* PCR per verificare la risposta alla terapia. Successivamente è necessario controllare i livelli dell'HBV-DNA ogni 3 mesi per poter individuare precocemente un eventuale rialzo dei livelli stessi, che può indicare una resistenza alla terapia antivirale. Anche i pazienti con HBV-DNA stabilmente negativo devono essere sottoposti a un attento screening per l'HCC.

Il trapianto di fegato

L'epatite B costituisce un'indicazione al trapianto epatico nel 5-10% dei soggetti in USA e in Europa e raggiunge quote dell'80% in Asia. Nel bacino del Mediterraneo e in Italia, in particolare, si può osservare un importante impatto dell'epatite B nel trapianto epatico, con punte del 15-25% degli interventi in alcuni Centri di riferimento.

A fronte dell'impatto epidemiologico, la profilassi dell'epatite B post-trapianto di fegato costituisce un grosso successo della medicina e della trapiantologia degli ultimi 20 anni, in quanto si è passati dalla pressoché costante recidiva di malattia post-trapianto al controllo quasi completo della stessa.

Difatti alla fine del decennio 1980-1990, il rischio di recidiva di epatite B in un paziente trapiantato risultava superiore all'80%, indipendentemente dalla presenza, o meno, di replicazione virale al momento dell'intervento. I pesimi risultati, in termini di ricorrenza dell'epatite, con possibile perdita dell'organo trapiantato e, talvolta, del paziente, portarono in quegli anni a escludere la trapiantabilità dei pazienti affetti da epatite B.

Fortunatamente negli ultimi 20 anni l'avvento di farmaci molto efficaci nel controllo della recidiva epatitica ha completamente ribaltato la situazione. Dapprima, l'introduzione di terapie con alte dosi di immunoglobuline specifiche anti-epatite B (HBIG) consentì, dal 1995 in poi, il controllo della ri-

correnza di malattia nel post-trapianto nei pazienti senza attiva replicazione virale, tra cui, in particolare, i soggetti affetti da doppia infezione da virus B e Delta, divenuti i candidati ideali al trapianto di fegato.

In seguito, l'avvento dei diversi farmaci antivirali efficaci sul virus B ha permesso il trattamento di tutti i pazienti pre-intervento, talvolta con risultati così buoni da permetterne la stabilizzazione e l'esclusione di questi pazienti dalle liste d'attesa. L'associazione, poi, degli antivirali alle immunoglobuline nel post-operatorio ha consentito di ottimizzare i risultati del trapianto, in termini di *trapiantabilità* (oggi tutti i pazienti affetti da epatite B possono essere trapiantati, indipendentemente dall'attività replicativa del virus), di *efficacia* nel controllo della recidiva epatitica (ottenibile in più del 90% dei casi), di *tolleranza* alla profilassi e, non ultima, di *riduzione dei costi* diretti, o indiretti, legati al trattamento a lungo termine.

L'infezione da virus dell'epatite Delta

Il virus e i genotipi

Il virus dell'epatite Delta (HDV) è stato scoperto nel 1977, clonato e sequenziato nel 1986 e classificato secondo la tassonomia virale nella famiglia dei "*Deltaviridae*" di cui rappresenta l'unico genere "*Deltavirus*" finora identificato. La particella virale, composta per la presenza dell'HBsAg dell'HBV, ha un diametro di 37 nm, contiene nel suo interno una singola molecola di RNA di 1,7 Kb, che codifica per una singola proteina, l'antigene Delta (HDAg). La replicazione dell'HDV rappresenta un modello particolare, in quanto simile a quello dei viroidi e virus satelliti del mondo virologico vegetale e a piccole strutture genomiche ad RNA considerate ancestrali come i "ribozimi", capaci di replicare in autonomia utilizzando i sistemi cellulari dell'ospite. L'HDV possiede una relativa stabilità genomica che lo differenzia dall'HCV e dall'HBV, anche se dall'analisi genetica delle regione meglio conservata, quella che codifica per l'HDAg, si è giunti alla distinzione di 7 diversi genotipi caratterizzati da un'omologia di sequenza, all'interno del singolo genotipo, dell'81-89%. La determinazione del genotipo dell'HDV ha una sua rilevanza clinica, in quanto i vari genotipi si associano a una variabile patogenicità epatica con forme a decorso progressivo (HDV-1), benigno (HDV-2) o severo/fulminante (HDV-3).

Modalità di trasmissione dell'infezione da HDV

In Italia la diffusione del virus Delta è stata di tipo epidemico, nel decennio 1970-1980, in relazione all'elevata presenza di portatori cronici d'infezione da HBV (2-3%) nella popolazione generale. Nei paesi industrializzati la diffusione dell'HDV, come per l'HBV, è stata favorita dall'uso di terapie parenterali e dalle trasfusioni di sangue. Un secondo evento epidemico di rilevanza sociale è stato correlato alla tossicodipendenza nelle regioni del Nord-Italia, mentre per il Sud-Italia alle scarse condizioni igienico-sanitarie e alla promiscuità dei nuclei familiari numerosi. Il miglioramento delle condizioni

sociali e le misure di protezione vaccinale contro l'HBV hanno permesso, nel tempo, di contenere la diffusione dell'HDV nel nostro territorio. Al contrario, i paesi dell'Est Europeo, del Medio ed Estremo Oriente presentano ancora un elevato rischio di diffusione dell'infezione e ciò, soprattutto in relazione all'utilizzo di materiale biologico contaminato. In Italia il rischio di contrarre l'infezione da HDV con sangue o emoderivati infetti è praticamente nullo. Tuttavia, nel nostro Paese, rimangono categorie a rischio d'infezione, i tossicodipendenti, i soggetti HIV-positivi, i soggetti sottoposti a interventi chirurgici e a pratiche mediche invasive in presenza di scarse condizioni igieniche o a interventi estetici come il piercing e i tatuaggi.

Incidenza e prevalenza

Le attuali stime indicano che i portatori cronici di HBV nel mondo sono circa 400-450 milioni. In Italia, le recenti stime derivate da uno studio dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) confermano un dato di circa 900.000 portatori cronici di HBV. Il 9-10% di questi portatori cronici presenta una coinfezione da HDV. Le recenti stime potrebbero in parte sottostimare la prevalenza dell'attuale diffusione dell'infezione da HDV per una "distrazione diagnostica" avvenuta in questi ultimi anni in cui l'infezione da HCV e HBV sono state oggetto di maggiore interesse clinico e terapeutico. Tuttavia studi recenti hanno permesso di rivalutare la situazione italiana per questa infezione. In uno studio è stata valutata la prevalenza dell'infezione Delta in casi di epatite cronica B. Si sono messe a confronto tre coorti di pazienti HBV-positivi consecutivamente osservati in Italia in centri di riferimento nel 1987, 1992 e 1997 e si è riscontrata una prevalenza del 23%, 14% e 8,3% rispettivamente. Nei soggetti giovani la prevalenza dell'anti-Delta è diminuita dal 26% nel 1987 al 6,4% nel 1997, espressione questa, di una riduzione dei nuovi casi d'infezione. Tuttavia, tale trend negativo si è fermato in anni recenti, come risulta da un'ampia revisione condotta nel 2006 in 21 centri italiani. Tale indagine ha, infatti, evidenziato una prevalenza d'infezione Delta pari all'8,1% (95 su 1.179 pazienti analizzati). Inoltre, rispetto a quanto riscontrato nel 1997, la

correlazione tra prevalenza di positività per anti-HDV ed età dei soggetti ha messo in evidenza la presenza di una quota stabile di infetti nelle classi di età giovane (18-29 anni) e adulta (>50 anni) e di un lieve incremento di tale quota nella classe di età intermedia (30-49 anni). Questo dato suggerisce una nuova ondata di soggetti con epatite cronica Delta. La spiegazione di questa osservazione risiede in più fattori. Infatti, prima del 1996 hanno contribuito a una rapida riduzione del numero dei portatori di HDV, sia il programma di vaccinazione per l'HBV che la mortalità elevata per HIV, considerando l'alta prevalenza di coinfezione da HDV in soggetti HIV-positivi. Di contro più recentemente, dopo l'introduzione della terapia HAART, la mortalità per HIV è diminuita in maniera significativa e hanno avuto inizio i flussi migratori da aree in cui l'HDV ha una diffusione endemica.

Storia naturale

L'infezione Delta è causa di epatite acuta e cronica. Le modalità di acquisizione e a profili virologici dell'infezione acuta sono stati ben definiti e descritti già nel decennio 1980-1990. La co-infezione HBV/HDV (infezione primaria per HBV/HDV) è caratterizzata dalla presenza di marcatori sierologici di classe IgM (anti-HDV IgM e anti-HBc IgM) per entrambi i virus e successivo sviluppo di anticorpi di classe IgG, a indicare l'avvenuto contagio con seguente guarigione o persistenza dell'infezione. Nel caso della super-infezione (portatore cronico di HBV/infezione primaria da HDV) lo stato sierologico e virologico dell'HBV è caratterizzante, in quanto consente di identificare la persistenza dell'infezione da HBV rispetto all'infezione acuta da HDV. Questo quadro è caratterizzato dall'assenza di marcatori primari di infezione da HBV (anti-HBc IgM-negativo, anti-HBe-positivo, HBV-DNA-negativo) a fronte della presenza di marcatori d'infezione primaria Delta (anti-HDV IgM-positivo, HDAg-positivo, HDV-RNA-positivo). Dopo la fase acuta, la persistenza delle IgM anti-HDV, il successivo sviluppo di anticorpi anti-HDV IgG e la presenza di una replicazione virale attiva (HDV-RNA-positivo) caratterizzano l'assetto sierologico e virologico dell'epatite cronica HDV-correlata.

Diagnosi e follow-up

La diagnosi e il monitoraggio dell'infezione da HDV si basano su due tipi di marcatori: marcatori indiretti (test anticorpali: anti-HDV IgG e anti-HDV IgM) e marcatori diretti d'infezione (determinazione della viremia con ricerca dell'HDV-RNA e determinazione dell'HDAG nel fegato). I test sierologici per la ricerca degli anticorpi di classe IgG e IgM si basano su metodiche immunoenzimatiche e sono disponibili in commercio. Di contro, per la ricerca del genoma virale nel siero (HDV-RNA) non esiste alcun test commerciale e la sua determinazione viene effettuata solo in centri specialistici, attraverso l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare, come la *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR).

La ricerca del genotipo dell'HDV si consiglia solo in pazienti di origine non italiana, in quanto nel nostro Paese il genotipo prevalente è l'HDV-1.

La ricerca dell'HDAG nel fegato viene eseguita con anticorpi anti-HDAG coniugati direttamente con la fluoresceina o con metodica immunistochemica indiretta.

Identificazione dei soggetti a rischio. Il test per la ricerca degli anticorpi anti-HDV deve essere eseguita sia alla prima diagnosi che nel follow-up di pazienti con segni clinici e/o biochimici di malattia di fegato HBV-correlata.

Coinfezione con HCV e HBV. La coinfezione multipla con il virus HCV, HBV e HDV è stata riportata nell'1% dei pazienti HBsAg-positivi. In pazienti ad alto rischio e in aree di alta endemicità la triplice infezione è considerata più frequente. La coinfezione multipla causa una malattia più severa e aumenta il rischio di sviluppo di HCC. Il monitoraggio periodico della viremia dell'HCV, HBV e HDV ha dimostrato sia la possibilità di una replicazione attiva, simultanea dei tre virus che, più frequentemente, di un'alternanza della loro attività replicativa, con il prevalere nel tempo di un virus rispetto agli altri. Questa osservazione ha portato gli esperti a consigliare un monitoraggio stretto di questi pazienti, della durata di 12 mesi, al fine di meglio definire l'agente vi-

rale responsabile della malattia di fegato (HDV/HBV/HCV; HBV/HDV/HCV; HCV/HDV/HBV) e, quindi, identificare i pazienti eleggibili a una terapia antivirale mirata.

Esami per l'inquadramento clinico e il follow-up. I pazienti con infezione da HDV ai fini dell'inquadramento clinico e della stadiazione dell'epatite cronica sono sottoposti alle stesse metodiche di indagini non invasive (esame clinico, funzionalità epatica, ecografia addome superiore, elastografia epatica) o invasive (biopsia epatica, ricerca HDAg nel fegato) eseguite per la diagnosi di epatite cronica o cirrosi HBV o HCV-correlate. La biopsia epatica nella diagnosi dell'epatite cronica Delta ha sempre evidenziato forme istologiche con una severa attività di malattia, spesso a evoluzione fibrotica già alla diagnosi. A differenza del virus dell'epatite B e C, dove non esiste una precisa correlazione tra i livelli di transaminasi ed entità del danno epatico valutato istologicamente, per l'infezione Delta l'attività delle transaminasi correla spesso con la severità del danno epatico a livello istologico. Non esistono ad oggi dati ottenuti dall'utilizzo dell'elastografia nel monitoraggio dell'epatite cronica Delta. Tuttavia, in considerazione del sempre più ridotto ricorso alla biopsia epatica, si ritiene che tale indagine strumentale possa essere di grande utilità per seguire nel tempo l'evoluzione della malattia epatica nei nuovi casi d'infezione da HDV.

Terapia

Nella malattia cronica da virus HDV, come nelle altre epatiti virali da HBV e HCV, l'obiettivo della terapia è l'eradicazione dell'infezione con lo scopo di evitare la progressione dell'epatite cronica in cirrosi e/o prevenire le complicanze della cirrosi epatica.

La terapia delle epatiti virali ha subito un'evoluzione significativa negli ultimi venti anni. La terapia con IFN- α del decennio 1980-1990 è stata sostituita dalla più efficace terapia di combinazione con IFN- α e ribavirina. Negli ultimi 10 anni sono stati introdotti nuovi tipi di IFN a lento rilascio (Peg-IFN) che, in

combinazione con la ribavirina, hanno ulteriormente aumentato l'efficacia terapeutica e migliorato la tollerabilità. Occorre poi considerare che in questi ultimi anni nuovi e potenti farmaci antivirali per l'HBV sono stati introdotti con successo. Il successo terapeutico di questi ultimi anni ha consentito anche, nell'ambito della terapia dell'epatite Delta, di sperimentare nuovi approcci terapeutici. Da sottolineare, tuttavia, come già nel decennio 1980-1990 i pazienti con epatite cronica Delta trattati per 12 mesi con IFN- α raggiungevano tassi di risposta sostenuta scarsi o modesti (<15%) e un elevato tasso di recidiva virologica alla sospensione dell'IFN, dimostrando così una difficoltà al trattamento di questi pazienti. Molecole diverse dall'IFN sono state sperimentate nell'infezione Delta ma con nulla o scarsa efficacia terapeutica. L'introduzione degli IFN-peghilati ha portato recentemente al loro impiego anche per la terapia dell'epatite cronica Delta. Uno studio eseguito su una coorte di pazienti italiani trattati con Peg-IFN- α -2b in monoterapia verso Peg-IFN in combinazione con ribavirina, per un periodo di 18 mesi, ha dimostrato una risposta sostenuta del 18-21%, con eradicazioni virali anche in fase di monitoraggio, nei pazienti trattati con solo Peg-IFN. Questo risultato è da considerarsi non trascurabile alla luce dei numerosi fallimenti finora ottenuti con i precedenti farmaci. Altri più recenti approcci terapeutici per l'epatite cronica Delta hanno visto l'utilizzo di farmaci diretti contro l'HBV e ciò, con il razionale di inibirne totalmente l'attività replicativa. Tuttavia, nei pochi studi sino ad oggi effettuati, né la lamivudina, né l'adefovir o l'entecavir hanno mostrato efficacia nei confronti del virus Delta.

Le associazioni di volontariato in epatologia

Nel nostro Paese la nascita del volontariato per la lotta contro le malattie del fegato è un evento abbastanza recente. Ha infatti coinciso con la campagna per l'introduzione della vaccinazione obbligatoria contro l'epatite B. In particolare, fu proprio un'associazione di volontariato, il Comitato per la Prevenzione dell'Epatite Virale (COPEV) (<http://www.copev.it/>) a contribuire con successo all'approvazione della L. 165 del 7 maggio 1991. Questa associazione è cresciuta nel tempo e oggi svolge un ruolo importante di informazione e consulenza medica e legale ai pazienti. Inoltre, COPEV supporta diverse attività di ricerca in epatologia.

In virtù della vastità delle problematiche legate alle malattie del fegato, alle diversità dei bisogni dei pazienti e secondo una logica regionale, nel corso degli anni sono nate altre entità, che come COPEV sono quasi tutte ONLUS (cioè Organizzazioni Non Lucrative di Utilità Sociale), ma il più delle volte sono dotate di caratteristiche proprie, in grado di distinguerle. In particolare, queste associazioni possono avere carattere nazionale oppure locale, e interessarsi di tutte le patologie del fegato oppure soltanto di problematiche specifiche (ad esempio epatite C o trapianto di fegato). Inoltre, le attività svolte dalle diverse associazioni possono essere così riassunte:

- attività prevalente a favore e tutela dei malati (counselling, proposte di legge, servizi informativi, campagne informative, di educazione, prevenzione, ecc.);
- attività prevalente di tutela legale (risarcimenti e indennizzi);
- attività prevalente a favore dei trapiantati di fegato;
- attività prevalente a favore della ricerca scientifica;
- attività in appoggio a una singola struttura ospedaliera.

La maggior parte delle associazioni di volontariato, negli ultimi anni, ha sentito l'esigenza di unire le forze per raggiungere nuovi traguardi e aumentare la diffusione sul territorio. È nata così la Federazione Nazionale Liver-Pool (<http://federazione-liver-pool.blogspot.com/>), a cui hanno aderito 15 associazioni no profit. La federazione costituisce un vero e proprio network nazio-

nale, partecipa a diversi tavoli ministeriali, organizza eventi formativi e svolge attività informative di vario tipo. Le associazioni federate a Liver-Pool hanno quasi tutte un proprio sito Internet, il cui indirizzo è riportato qui sotto:

- AATF, Lazio (<http://www.trapiantofegato.org/>);
- AFMF, Emilia Romagna (<http://www.afmf.it/>);
- AILE, Sicilia (<http://www.aileonlus.com/>);
- AITE, Puglia;
- AMICI DEL FEGATO, Emilia Romagna (<http://www.amicidelfegato.it/>);
- ASTRAFE, Sicilia (<http://astrafe.blog.excite.it/>);
- ATEC, Calabria (<http://www.as6lamezia.it/cartaservizi/associazionipagine/atec.htm>);
- ATO, Puglia (<http://www.atopuglia.org/>);
- ATRAS, Sicilia (<http://www.atras.it/>);
- COPEV, Lombardia (<http://www.copev.it/>);
- Delegazione trapiantati fegato, Friuli Venezia Giulia;
- EPAC, Lombardia (<http://www.epac.it/>);
- Fondazione Hepatos, Veneto;
- VITA NUOVA, Sardegna (<http://www.associazionesardatrapianti.org/>);
- VITE, Toscana (<http://www.viteonlus.it/>).

Altre associazioni non hanno aderito a Liver-Pool, in quanto utilizzano un diverso approccio per soddisfare i bisogni informativi dei pazienti o per supportare la ricerca in campo epatologico. Tra queste è bene ricordare la Fondazione FADE (<http://www.assofade.org/>), che non fornisce counselling con personale proprio ma - oltre a organizzare eventi formativi e premi di ricerca - gestisce e utilizza la professionalità di medici esperti che desiderano dedicare qualche ora del proprio tempo gratuitamente a rispondere alle domande dei pazienti, e il Fondo per lo Studio delle Malattie del Fegato (www.fegato.it), che sin dal 1983 ha condotto le sue attività con il principale scopo di raccogliere fondi per stimolare e alimentare la ricerca sulle malattie del fegato. Il Fondo, infatti, è stato il promotore e realizzatore del progetto denominato Dionysos, ormai noto in tutto il mondo; offre inoltre op-

portunità di lavoro ai giovani ricercatori attraverso la creazione di borse e premi di studio, e di recente è stato promotore e co-fondatore del primo Centro Studi Fegato a carattere privato-no profit in Italia, con un ramo di ricerca di base e uno clinico che ha sede a Trieste. Merita poi di essere ricordata l'AITF (Associazione Italiana Trapiantati di Fegato, www.aitfnazionale.it), che si occupa specificamente di donazione e trapianto. Un'altra importante realtà è l'ELPA (European Liver Patient Association), che raggruppa le Associazioni di varie nazionalità Europee a tutela degli ammalati di epatite. Questo network, nato da poco, ha già al suo attivo numerose iniziative, come l'introduzione della giornata mondiale sulle epatiti, che si celebra il 1° ottobre di ogni anno, un'attività di sensibilizzazione nel Parlamento Europeo finalizzata all'incremento di prevenzione e informazione, e altre iniziative mirate a garantire pari accesso ai trattamenti per i pazienti ammalati di epatite nei vari paesi che ora fanno parte dell'Europa Unita.

In conclusione, si può certamente affermare che le associazioni di volontariato, pur nella loro pluralità e in variegata forme di assistenza, costituiscono un elemento importante per sostenere il peso crescente della richiesta che giunge dai pazienti affetti da malattie del fegato. L'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, per essere vicina al mondo del volontariato, per fornire politiche di indirizzo scientifico verificate e per garantire scambi di idee tra epatologi e volontari, ha istituito la Commissione Consultiva AISF-Volontariato, che ha il compito d'interagire e - se necessario - di supportare scientificamente queste realtà.

Bibliografia essenziale

Questo Documento AISF è stato preparato facendo riferimento a documenti e linee guida, in gran parte scritti e approvati dall'Associazione Italiana Studio Fegato. Un elenco dei documenti principali, insieme all'indirizzo web utile per il loro reperimento, è riportata di seguito.

- American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Chronic hepatitis B <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/ViralHepatitis.aspx>
- Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). <http://www.webaisf.org>
- Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia <http://www.webaisf.org/commconl.htm>
- Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). L'adeguatezza del campione bioptico nel grading & staging delle epatiti croniche virali. <http://www.webaisf.org/commconl.htm>
- Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). Trapianto di fegato non urgente nell'adulto <http://www.webaisf.org/commconl.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) USA. <http://www.cdc.gov/hepatitis/ChooseB.htm>
<http://wwwn.cdc.gov/travel/contentDiseases.aspx#hepa>
- European Association for the Study of Liver Disease (EASL). Management of chronic hepatitis B. http://www.easl.ch/EASL_CPG.ASP
- Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. *Dig Liver Dis* 2008;40:603-617.
- 1st A.I.S.F. Single Topic Focus on Prophylaxis and therapy of hepatitis B in immuno-compromised patients "Profilassi e terapia dell'epatite B nei pazienti immunocompromessi" <http://www.webaisf.org/commconl.htm>

Il documento è stato realizzato da:

Maurizia R. Brunetto, Vito Di Marco, Giovanna Fattovich, Maria Guido, Pietro Lampertico, Alfredo Marzano, Gabriele Missale, Teresa Pollicino, Daniele Prati, Teresa Santantonio, Antonina Smedile, Tommaso Stroffolini

Gli autori ringraziano:

Alfredo Alberti, Pietro Andreone, Antonio Ascione, Ferruccio Bonino, Massimo Colombo, Antonio Craxì, Carlo Ferrari, Giovanni Battista Gaeta, Massimo Levrero, Mario Mondelli, Giuseppe Pastore, Felice Piccinino, Antonio Picciotto, Patrizia Pontisso, Massimo Puoti, Giovanni Raimondo, Mario Rizzetto, Evangelista Sagnelli, Erica Villa, per la revisione critica del testo.

<i>Alfredo Alberti</i>	Università degli Studi di Padova
<i>Pietro Andreone</i>	Università degli Studi di Bologna
<i>Antonio Ascione</i>	Ospedale Fatebenefratelli, Napoli
<i>Ferruccio Bonino</i>	Università degli Studi di Pisa
<i>Maurizia R. Brunetto</i>	Università degli Studi di Pisa
<i>Massimo Colombo</i>	Università degli Studi di Milano
<i>Antonio Craxì</i>	Università degli Studi di Palermo
<i>Vito Di Marco</i>	Università degli Studi di Palermo
<i>Giovanna Fattovich</i>	Università degli Studi di Verona
<i>Carlo Ferrari</i>	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
<i>Giovanni Battista Gaeta</i>	S.U.N. – Seconda Università degli Studi di Napoli
<i>Maria Guido</i>	Università degli Studi di Padova
<i>Pietro Lampertico</i>	Università degli Studi di Milano
<i>Massimo Levvero</i>	Università degli Studi di Roma “Sapienza”
<i>Alfredo Marzano</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria Molinette San Giovanni Battista di Torino
<i>Gabriele Missale</i>	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
<i>Mario Mondelli</i>	Università degli Studi di Pavia
<i>Giuseppe Pastore</i>	Università degli Studi di Bari
<i>Felice Piccinino</i>	S.U.N. – Seconda Università degli Studi di Napoli
<i>Antonio Picciotto</i>	Università degli Studi di Genova
<i>Teresa Pollicino</i>	Università degli Studi di Messina
<i>Patrizia Pontisso</i>	Università degli Studi di Padova
<i>Massimo Puoti</i>	Università degli Studi di Brescia
<i>Daniele Prati</i>	Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco
<i>Giovanni Raimondo</i>	Università degli Studi di Messina
<i>Mario Rizzetto</i>	Università degli Studi di Torino
<i>Evangelista Sagnelli</i>	S.U.N. – Seconda Università degli Studi di Napoli
<i>Teresa Santantonio</i>	Università degli Studi di Bari
<i>Antonina Smedile</i>	Università degli Studi di Torino
<i>Tommaso Stroffolini</i>	Policlinico Umberto I, Roma
<i>Erica Villa</i>	Università degli Studi di Modena

L'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) è un'associazione senza fini di lucro fondata nel 1970 e riconosciuta, nel maggio 1998, con decreto ministeriale dal Governo Italiano. È l'unica associazione nazionale rappresentativa per lo studio del fegato.

AISF, che conta più di 1.300 soci, promuove l'avanzamento della ricerca scientifica e della pratica medica epatologica attraverso iniziative dedicate alla formazione e allo scambio delle conoscenze scientifiche.

L'Associazione ha assunto, nel corso dei 39 anni di attività, un ruolo sempre maggiore nel contesto italiano, in relazione alla significativa prevalenza di malattie di fegato in Italia legate in particolare, ma non solo, al notevole impatto delle epatiti croniche legate all'alcool e ai virus B, C e Delta (scoperto, appunto, nel nostro paese), caratteristici del bacino mediterraneo.

AISF finanzia, con borse di studio, l'attività di ricerca di giovani epatologi, sviluppa il dibattito e coordina le informazioni in campo epatologico tra le associazioni e istituzioni sia a livello nazionale che internazionale.

Le attività dell'Associazione sono governate da un Comitato Coordinatore che si pone come ente super partes che funge da connessione tra ricercatori, studiosi e medici italiani, provenienti da aree professionali molto diversificate (gastroenterologi - trapiantologi - infettivologi - immunologi - chirurghi epato-biliari e scienziati di base) che si occupano dello studio della fisiologia e patologia del fegato.