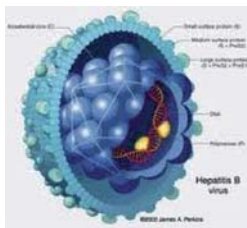


TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE SULLE MALATTIE DEL FEGATO

NOVEMBRE 2011 - ANNO 3 - N. 2 - DIRETTORE RESPONSABILE E SCIENTIFICO: COSIMO COLLETTA
DIREZIONE, COORDINAMENTO EDITORIALE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE: MAF SERVIZI S.R.L., CORSO SVIZZERA 185 - 10149 TORINO
COMITATO DI REDAZIONE: RENATO BONARDI, ALESSIA CIANCIO, MARIO PIRISI - SEGRETERIA DI REDAZIONE: LUCA PAGNI
REGISTRAZIONE PRESSO IL TRIBUNALE DI TORINO N. 45 DEL 27 LUGLIO 2009

LA RIATTIVAZIONE DELL'EPATITE B NEI PAZIENTI IMMUNODEPRESI

INTRODUZIONE



HBV rimane una delle dieci cause di morte nel mondo nonostante la disponibilità di vaccini efficaci che possono prevenire l'infezione nel 95% dei casi. L'infezione cronica da virus B (HBV) colpisce molte persone nel mondo e circa due miliardi sono gli individui che mostrano evidenza sierologica di infezione in corso o pregressa. Inoltre tra il 20 e il 40% di queste persone possono sviluppare gravi conseguenze fra le quali annoveriamo la cirrosi e l'epatocarcinoma.

La prevalenza di questa infezione e così pure il decorso della malattia possono variare a seconda delle aree geografiche di provenienza. Prima dell'introduzione dei programmi di vaccinazione circa il 10% delle persone che vivevano in Asia, Africa, e nell'area del Mediterraneo risultavano HBsAg positive e la trasmissione dell'infezione avveniva soprattutto alla nascita da madri positive per la stessa infezione. Peraltro i soggetti che acquisiscono l'infezione in queste aree geografiche sono solitamente asintomatici e cronicizzano in circa il 90% dei casi.

Ciò appare molto diverso da quel che accade nel nord America e in Europa occidentale dove meno del 2% della popolazione è HBsAg positiva e

dove l'infezione si trasmette soprattutto attraverso la via sessuale e per via percutanea. L'infezione si manifesta attraverso una malattia acuta più spesso negli adolescenti e nella popolazione adulta e i sintomi più comuni sono la nausea e l'ittero.

Meno del 5% di questi soggetti, che acquisiscono l'infezione in età adulta, va incontro a cronicizzazione. Le diverse fasi nel decorso della malattia possono essere differenziate valutando la carica virale, i markers sierologici, e le transaminasi. L'epatite cronica HBeAg positiva è spesso accompagnata da alta carica virale e le transaminasi potranno essere normali, come accade nei pazienti immunotolleranti e negli immunodepressi, oppure potranno essere elevate come accade negli adulti e nella fase di immunoeeliminazione. Il "flare epatitico", caratterizzato da improvviso aumento delle transaminasi, spesso precede la scomparsa di HBeAg e la sieroconversione allo stato anti-HBe positivo e si traduce in una riduzione significativa della carica virale e in una malattia più lieve (epatite HBeAg negativa).

Tuttavia alcuni pazienti che vanno incontro a sieroconversione sviluppa-

no transaminasi elevate e incremento della carica virale. L'epatite B inattiva, con bassa replica virale, è usualmente caratterizzata da livelli sierici di HBV DNA al di sotto di 2000 UI/ml e da transaminasi normali. Inoltre l'epatite HBeAg negativa può anche essere sostenuta da mutazioni genetiche nella regione precore o core-promoter che sono responsabili di fluttuante attività di malattia e di danno epatico progressivo.

L'epatite occulta è invece caratterizzata dalla persistenza di HBV DNA nei soggetti HBsAg negativi. Infine possono riscontrarsi varianti positive solo per anticorpi anti-core in presenza di transaminasi normali e in assenza di HBV DNA nel siero o di altra evidenza sierologica.

Nei pazienti con funzione immunitaria alterata la prevalenza di HBsAg è maggiore rispetto ai soggetti con sistema immune integro e il decorso dell'infezione è considerevolmente più grave. L'immunodepressione legata alla malattia di base, alla sua terapia o al trapianto può influenzare l'infezione da virus dell'epatite B (HBV), in termini di ripresa di un'infezione latente o di accelerazione di un'epatite cronica

Tabella 1. Definizione delle diverse fasi di infezione persistente

Fase	HBeAg	HBsAg	HBV DNA	ALT	Età
Immunotolleranza	+	+	>10 ⁷	N	giovane
Immunoeeliminazione	+	+	>2000	>2N	qualsiasi
Inattiva	-	+	<2000	N	qualsiasi
Epatite HBeAg negativa	-	+	>2000	>2N	qualsiasi
Epatite occulta	-	-	positivo	N	qualsiasi
Anti-HBc isolato	-	-	negativo	N	qualsiasi

preesistente. Le manifestazioni cliniche legate alla riacutizzazione possono spaziare da forme anitteriche autolimitanti, sino ad epatiti potenzialmente fatali nel breve-medio termine, in relazione alla loro cronicizzazione ed al rapido decorso verso lo scompenso. Il quadro epatico, inoltre, può influenzare il proseguimento delle terapie specifiche e la sopravvivenza dei pazienti immunodepressi o trapiantati.

Il rischio di eventi clinici si osserva prevalentemente nei *portatori conclamati* di HBV, ma può rendersi evidente anche nella condizione d'infezione "occulta", ampiamente descritta nella letteratura specialistica dell'ultimo decennio.

I progressi nella diagnostica delle varie condizioni virologiche associate all'HBV e, in particolare, la recente disponibilità di efficaci strumenti terapeutici hanno riportato alla ribalta questa problematica che rimane, però, ancora dibattuta.

In Italia circa il 10% dei soggetti HIV positivi presenta una co-infezione da virus B e in questi soggetti la malattia epatica ha un decorso più sfavorevole. Infatti la co-infezione HIV/HBV si associa ad evoluzione fibrotica accelerata, cirrosi, epatocarcinoma e ad aumento della mortalità complessiva attribuibile a malattia di fegato.

La riattivazione di HBV in soggetti che ricevono chemioterapia o farmaci immunosoppressivi per malattie onco-ematologiche o per malattie autoimmuni può portare a guarigione, persistenza di malattia o infine ad insufficienza epatica e morte.

La riattivazione dell'infezione da HBV si caratterizza per la

ricomparsa di necro-infiammazione epatica in soggetti che ormai presentavano inattività di malattia (portatori inattivi) o completa risoluzione dell'epatite B. Più spesso, HBV DNA riappare nei portatori inattivi di HBsAg. Questo è stato descritto inizialmente nei pazienti che ricevevano chemioterapia antitumorale per disordini mielolinfoproliferativi.

Un altro gruppo di pazienti che merita speciale attenzione è rappresentato dai trapiantati di fegato.

L'obiettivo principale in questo caso è quello di prevenire la ricomparsa del virus in pazienti già trapiantati per epatopatia avanzata HBV correlata. L'introduzione delle immunoglobuline specifiche HBIG e la disponibilità di farmaci anti-epatite B ha fortemente ridotto il rischio di recidiva di malattia e ha migliorato il risultato clinico e la stessa sopravvivenza di questi malati dopo trapianto.

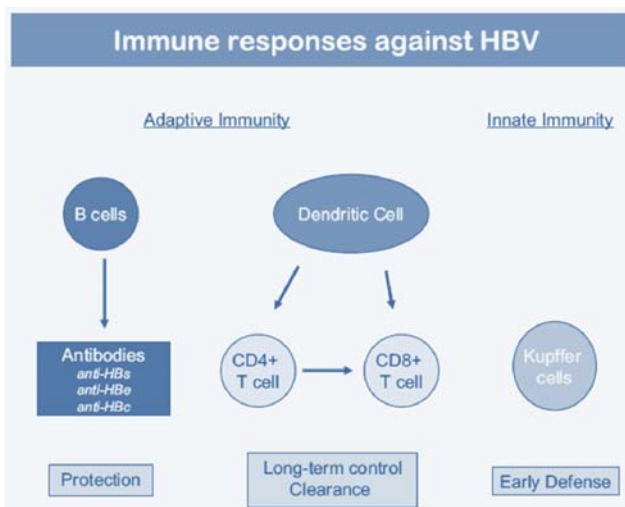
MECCANISMI DI RIATTIVAZIONE

La risoluzione dell'epatite B compor-

ta l'acquisizione di una duratura immunità protettiva che è mediata da anticorpi neutralizzanti specifici anti-HBs e da linfociti T, CD4 e CD8, specifici per HBV. Ciò nonostante, traccia del virus persiste nel sangue ma esso viene tenuto sotto controllo dalla risposta immunitaria, sia umorale che cellulare, di questi individui. Proprio per questa ragione, se questi pazienti vengono sottoposti a immunosoppressione possono andare incontro alla riattivazione della malattia. Inoltre gli organi di donatori, positivi per anticorpi anti-HBs, possono trasmettere la malattia ai riceventi immunosoppressi. Infatti forme replicative del virus vengono riscontrate non solo nel fegato ma anche in siti extraepatici che contribuiscono alla persistenza del virus ma anche al mantenimento di una immunità specifica.

Questa ipotesi è indirettamente suffragata dall'osservazione che una terapia antivirale efficace, somministrata per 3-5 anni, può significativamente ridurre le risposte T cellulari specifiche per HBV, talora sino a livelli non più rintracciabili. I nuclei delle cellule epatiche infettate dal virus B albergano il cccDNA, che rappresenta il modello per trascrivere nuove copie virali, garantendo la persistenza del virus nel fegato di quei pazienti che hanno ottenuto il controllo immunologico e la risoluzione completa dell'infezione, così come evidenziato dalla comparsa degli anticorpi anti-HBs. Linfociti T citotossici, specifici per il virus B, ed anticorpi sierici possono persistere per decenni. Infatti sembra che sia proprio il persistere del virus a consentire il mantenimento di una immunità sostenuta.

Figura 1. La risposta immune contro il virus B.

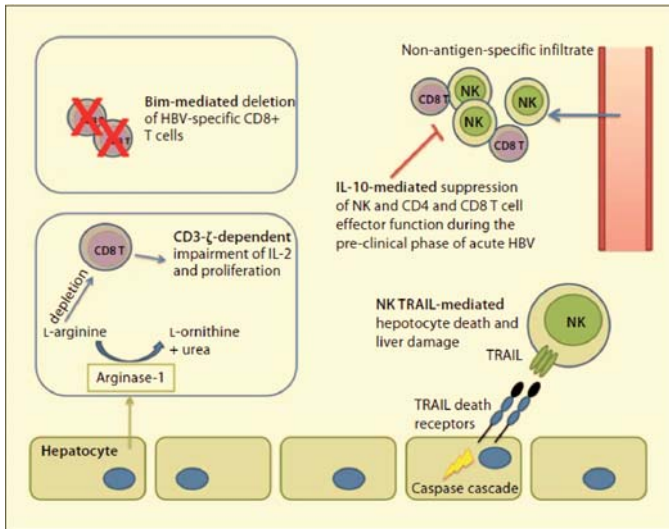


Con il contributo educativo di Gilead Sciences Srl



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.



Il virus B è stato descritto come un ladro discreto capace di evocare una risposta infiammatoria che permette il controllo dei livelli trascrizionali del virus ma non la morte delle cellule infettate da esso.

La risposta iniziale contro il virus è affidata all'immunità innata rappresentata dalle cellule "natural killer", ma l'eliminazione del virus richiede una forte risposta da parte dei linfociti T CD4 e CD8. I pazienti che sono in grado di risolvere l'infezione, sono capaci di evocare una forte risposta contro HBcAg, HBsAg e contro la polimerasi.

L'eliminazione del virus richiede dunque una forte risposta cellulare specifica mediata sia dai CD4 che dai CD8. Difatti i pazienti che vanno incontro a risoluzione completa dell'infezione sono capaci di produrre una forte attività citotossica contro i differenti epitopi antigenici del virus.

Immunopatogenesi del danno epatico

Il virus B non è citopatico diretto e il danno epatico è immunomediato. Il killing citolitico degli epatociti infetti è mediato dai linfociti T, CD8 specifici per HBV, che sono i maggiori responsabili del danno epatico.

Invece le risposte T cellulari appaiono più deboli nei pazienti che vanno incontro a cronicizzazione di malattia. La risposta cellulare, T CD4 positiva, rivolta contro l'antigene del core è forte durante la sierconversione anti-HBe e questa risposta è simile a quella che sviluppano i pazienti con infezione acuta autolimitantesi. In sintesi sia la risposta immunitaria innata che quella adattiva sono necessarie per controllare e risolvere l'infezione da vi-

rus B. I farmaci immunosoppressivi interferiscono con la risposta immunitaria. HIV interferisce con la risposta immune cellulare mentre i farmaci come il rituximab alterano la risposta umorale che depleta la risposta anticorpale prodotta dai linfociti B.

Altre co-infezioni e altri farmaci possono alterare anche la risposta innata.

Altre co-infezioni e altri farmaci possono alterare anche la risposta innata.

EPATITE B NEI SOGGETTI HIV POSITIVI

Quando confrontiamo i pazienti monoinfetti da HBV con i pazienti co-infetti da HBV/HIV notiamo che questi ultimi presentano una malattia di fegato più evolutiva, più elevati livelli viremici, una maggiore prevalenza di HBeAg positività e più elevati tassi di riattivazione. Nei pazienti co-infetti non trattati con farmaci antiretrovirali le transaminasi tendono ad essere più basse. Ciò può essere una conseguenza della ridotta epatotossicità immunomediata. Tuttavia la morbilità e la mortalità correlata a malattia di fegato è maggiore in questo setting di pazienti. Questa conclu-

rus B.

I farmaci immunosoppressivi ma anche le malattie che alterano la risposta immunitaria possono avere serie conseguenze sul paziente. Così ad esempio la risposta umorale viene profondamente alterata nei soggetti che assumono *rituximab* e la risposta cellulare viene profon-

sione è stata più volte confermata da studi osservazionali diversi. Non vi è invece alcuna influenza del virus B sulla progressione a AIDS, né viene ridotta la risposta ai farmaci antiretrovirali.

Riaccensioni delle transaminasi possono essere osservate durante terapia HAART probabilmente per la tossicità dei farmaci, ma anche per il ripristino di un sistema immune più efficiente. L'avvio della terapia antiretrovirale può migliorare il controllo sulla replica virale di HBV ma può comportare un incremento del danno epatico immunomediato.

Questo accade nei primi 3-6 mesi di terapia HAART e va sotto il nome di "immune restoration disease" (IRD). È cruciale in questi casi saper differenziare questa "IRD" dalla tossicità dei farmaci antiretrovirali in modo da evitare una prematura e dannosa sospensione dei farmaci anti-HIV.

L'immunodeficit grave con CD4 < 50 cellule/mcl è predittivo di mortalità per malattia epatica. Il più severo outcome della malattia epatica in questa categoria di pazienti ha portato alla necessità di elaborare strategie terapeutiche diverse.

Nei pazienti co-infetti la morbilità e la mortalità di fegato possono essere contrastate implementando i regimi terapeutici che comprendano farmaci attivi anche su HBV. I pazienti co-infetti presentano una scarsa risposta all'interferone e pertanto l'indicazione al peginterferone in questi pazienti deve essere limitata agli individui con infezione da HIV benigna che non necessitano di terapia HAART.

Le attuali linee guida raccomandano in questi casi, infatti, l'uso di far-

Figura 2. La risposta immune contro il virus B.

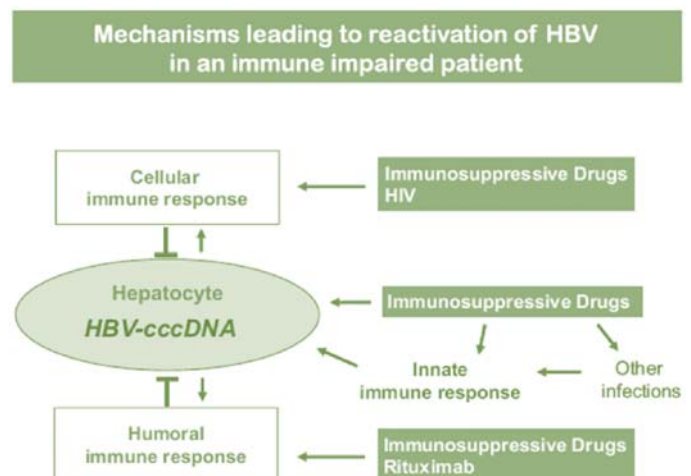
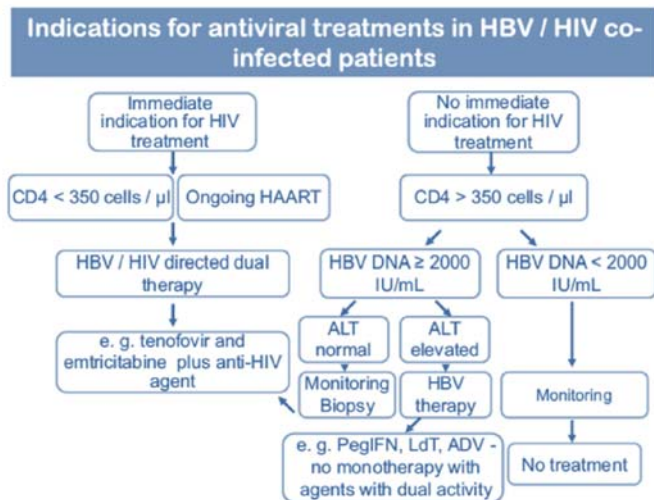


Figura 3. Indicazioni alla terapia antivirale nei pazienti co-infetti HBV/HIV.



maci con scarsa o nessuna attività contro HIV. L'uso della lamivudina è fortemente gravato dall'insorgenza di mutazioni resistenti che in questi pazienti è del 94% dopo 4 anni di terapia. L'adefovir, sebbene mostri attività sia contro HIV che contro HBV, non è approvato in questi pazienti a causa della tossicità renale che il farmaco evidenzia alle dosi necessarie per manifestare piena attività inibente sulla replica virale di HIV. Entecavir non deve essere utilizzato in monoterapia nei pazienti mai trattati con HAART. La telbivudina è l'unico farmaco attivo su HBV che non ha alcuna attività nei riguardi di HIV.

Il farmaco tenofovir è approvato per il trattamento dell'infezione da HIV ed è parte del trattamento di prima linea in combinazione fissa con emtricitabina. Nei pazienti co-infetti il tenofovir è attivo anche nei casi di lamivudino-resistenza. Dunque nei pazienti co-infetti vi è un rischio incrementato di sviluppare cirrosi e l'associazione di tenofovir con emtricitabina soddisfa pienamente i criteri di duplice attività antivirale ma va completata dall'aggiunta di un terzo farmaco attivo contro HIV.

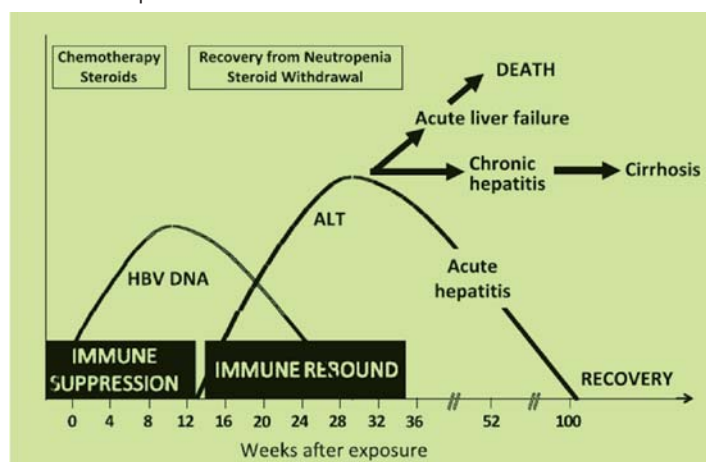
Le indicazioni al trattamento sono simili a quelle per i pazienti mono-infetti da HBV e non vi è indicazione immediata alla terapia per HIV in questi pazienti co-infetti. Il trattamento per HIV è indicato nei pazienti co-infetti

monoterapia con farmaci attivi su entrambi i virus.

MALATTIA HBV CORRELATA NEI RICEVENTI CHEMIOTERAPIA

Il trattamento con qualsiasi tipo di

Figura 4. Decorso della riattivazione dell'epatite in corso di chemioterapia.



agente immunosoppressivo può portare a riattivazione dell'epatite B con ricomparsa di malattia necroinfiammatoria attiva in soggetti portatori inattivi di HBsAg o nei soggetti che erano andati incontro a risoluzione completa dell'infezione così come documentato dall'avvenuta sierconversione anti-HBs. Tipicamente HBV DNA diventa rilevabile durante l'immunosoppressione cui segue l'aumen-

to delle transaminasi, alla sospensione del farmaco, cui consegue il rebound della risposta immunologica. L'epatite acuta può comportare successiva cronicizzazione di malattia oppure insufficienza epatica acuta.

Spesso a causa della riattivazione della malattia epatica è richiesta la riduzione del dosaggio o la sospensione della chemioterapia. La riattivazione di HBV è più comune fra i pazienti positivi per HBsAg (72%) ma può verificarsi anche nei soggetti unicamente anti-core positivi (20%). Tra i predittori di riattivazione di malattia ci sono i livelli di HBV DNA antecedenti l'inizio della chemioterapia, i markers sierologici, il tipo di malignità, i livelli di immunosoppressione e il tipo di farmaci utilizzati.

Non va invece mai utilizzata una

monoterapia con farmaci attivi su entrambi i virus.

All'analisi multivariata fra i maggiori fattori di rischio per riattivazione della malattia sono stati individuati i livelli viremici pre-terapia, l'uso di steroidi e la diagnosi di linfoma o di cancro della

mammella. Inoltre lo scompenso epatico si verifica più spesso nei pazienti con cirrosi che vanno incontro più facilmente a complicanze settiche. Gli steroidi sono i farmaci più utilizzati nei regimi immunosoppressivi e sono anche i farmaci più spesso coinvolti nella riattivazione dell'epatite B.

La somministrazione dei corticosteroidi incrementa i livelli di HBV DNA attraverso l'aumento della capacità replicativa del virus. La successiva sospensione di questi farmaci porta al "flare" delle transaminasi e spesso a scompenso di malattia che interviene più facilmente nei pazienti con malattia epatica già avanzata prima di avviare il trattamento immunosoppressivo. Anche il methotrexate può associarsi ad aumento della replica virale,

La successiva sospensione di questi farmaci porta al "flare" delle transaminasi e spesso a scompenso di malattia che interviene più facilmente nei pazienti con malattia epatica già avanzata prima di avviare il trattamento immunosoppressivo. Anche il methotrexate può associarsi ad aumento della replica virale,

La successiva sospensione di questi farmaci porta al "flare" delle transaminasi e spesso a scompenso di malattia che interviene più facilmente nei pazienti con malattia epatica già avanzata prima di avviare il trattamento immunosoppressivo. Anche il methotrexate può associarsi ad aumento della replica virale,

Tabella 2. Predittori di riattivazione dell'epatite B.

HBsAg positive
anti-HBc positive
anti-HBs positive (preferably < 100 IU/ml)
Detectable HBV DNA
Type of malignancy (eg, lymphomas)
Immunosuppressive drugs (in particular steroids, rituximab, TNF α antibodies, CHOP)
Recovery from neutropenia

riattivazione di malattia e deterioramento clinico soprattutto nei bambini con malattia ematologica maligna.

Le antracicline, utilizzate nel regime CHOP per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin, e la combinazione adriamicina/ciclofosfamida per il trattamento del cancro della mammella costituiscono fattori facilitanti la riattivazione di HBV.

Gli steroidi sono in grado di incrementare HBV DNA attivando elementi responsivi ai glucocorticoidi, stimolando la trascrizione di HBV e bloccando la risposta citotossica dei linfociti T e ciò spiega l'osservazione che in corso di terapia steroidea l'epatite decorre in modo severo.

RITUXIMAB

Anche il rituximab, da solo o in associazione con gli steroidi, induce riattivazione di malattia. Seguendo i pazienti in follow-up trattati con rituximab per linfoma follicolare che al basale erano positivi per anticorpi anti-HBs si assisteva a "flare" delle transaminasi e ittero sette mesi dopo la sospensione del rituximab. In questi pazienti diventavano positivi HBsAg, IgM anti-core e HBV DNA. In una analisi recente, 3/20 pazienti con epatite risolta (anti-HBs positivi) che avevano ricevuto rituximab divenivano HBV DNA positivi e 2/3 di questi pazienti perdevano l'anticorpo anti-HBs. È interessante sottolineare che la riattivazione di malattia avveniva più di un anno dopo la sospensione dell'anticorpo monoclonale.

Sebbene più raramente (5%) una riattivazione di malattia può accadere anche fra i pazienti HBsAg negativi con infezione occulta. Infine la riattivazione di HBV avviene fra i pazienti anti-HBc positivi in trattamento con rituximab in circa il 25% dei casi, mentre nessuno dei soggetti anti-core positivi ricevuti schema CHOP per linfoma B diveniva HBsAg positivo nel follow-up. Pertanto rituximab, specialmente in combinazione con gli steroidi, si associa in modo significativo con la riattivazione dell'epatite B.

Infliximab ed altri bloccanti il TNF alfa possono essere responsabili di riattivazione di malattia e per questa ragione i pazienti trattati debbono essere monitorati nei mesi successivi alla sospensione del farmaco. In una serie di 103 pazienti trattati con anti-TNFa per spondilite anchilosante, ar-

trite reumatoide ed artrite psoriasica, di 8 pazienti, HBsAg positivi ma HBV DNA negativi, uno solo sviluppava alterazione delle transaminasi e positività di HBV DNA.

Inoltre la riattivazione di malattia è anche possibile nei pazienti con infezione occulta anti-core positivi. In corso di chemioterapia l'epatite B può manifestarsi in due fasi diverse, *durante il trattamento* (in relazione all'intensa soppressione immunologica, cui si associa una forte replicazione virale e, talvolta, la comparsa di epatite fulminante in forma fibrosante colestatica), oppure *dopo la fine della terapia*, in quanto nella fase d'immuno-ricostituzione la risposta immune può indurre una riattivazione epatitica, a decorso più o meno grave, a seconda della condizione basale del fegato e di possibili concause di danno.

In *oncologia* la prevalenza di soggetti HBsAg-positivi varia tra il 5.3% (in Europa) ed il 12% (in Cina). In questi pazienti la frequenza di riattivazioni oscilla tra il 20 ed il 56% ed è correlato all'uso di steroidi, antracicline e 5-fluorouracile.

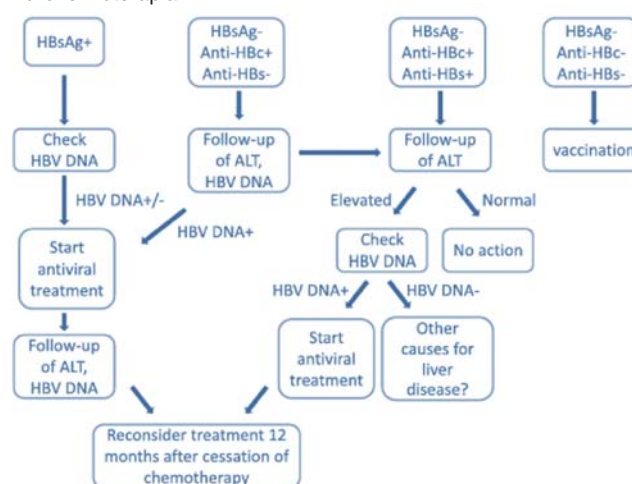
Nei **portatori conclamati** la riattivazione è più frequente quando sono presenti alcuni indicatori virologici (presenza di HBeAg o di varianti e-minus e/o di HBV DNA pre-terapia).

La significatività clinica della riattivazione è chiaramente associata alla funzione epatica pre-chemioterapia, ad ulteriore conferma della necessità di stadiazione basale dell'epatopatia e la mortalità può variare dal 5 al 40%. La riattivazione epatitica, inoltre, influenza il proseguimento della chemioterapia, inducendone la sospensione e ponendo non infrequentemente problemi di diagnostica differenziale rispetto alla tossicità da farmaci.

L'evento può manifestarsi sia nei portatori conclamati, sia nei portatori inattivi ed è preceduto, in genere, dalla ripresa viremica nelle 2-3 settimane antecedenti.

In *ematologia* la frequenza di riacu-

Figura 5. Algoritmo per la gestione di HBV nei pazienti che ricevono chemioterapia.



tizzazione appare maggiore rispetto ad altri ambiti oncologici, in relazione all'entità dell'immunosoppressione. In questo ambito i **principali indicatori prognostici**, sfavorevolmente associati alla ripresa epatitica B, sono risultati, oltre a quelli già citati, il sesso maschile, l'età giovanile, l'ipertransaminasemia e la condizione di secondo o terzo ciclo chemioterapico rispetto al primo. In campo ematologico il rischio di riattivazione risulta del 21-67% (mediana 50%), con una mortalità media del 20%.

L'entità del rischio in relazione alla condizione di portatore attivo o inattivo non è chiaramente determinabile dalla letteratura disponibile. Il rischio parrebbe incrementato dall'uso di anticorpi monoclonali (antiCD20, anti-CD52), con possibilità di riattivazione epatitica (anche dopo un ciclo di 1-3 mesi di profilassi con lamivudina) a distanza di 12-36 mesi dall'ultima somministrazione del monoclonale, in particolare nei portatori attivi, ma anche nei soggetti anti-core.

Analogo rischio va considerato in corso di trapianto di midollo osseo allogenico (BMT), in quanto l'effetto immuno-soppressivo in fase di condizionamento è particolarmente forte ed è amplificato dalla successiva terapia antirigetto, per cui la possibilità di riattivazione epatitica permane per tutta la fase di immunoricostituzione (in alcuni casi fino a 1-2 anni dal trapianto). Esperienze nelle varie categorie virologiche

1. Portatore attivo. In ambito oncoematologico la **terapia** con lamivudina delle forme attive appare efficace, mentre l'inizio della terapia antivirale

all'insorgenza di manifestazioni cliniche che mantiene una mortalità residua del 20%, probabilmente in relazione alle condizioni basali ed alla latenza di trattamento.

2. Portatore inattivo. In studi retrospettivi la lamivudina si è dimostrata efficace nella profilassi della riacutizzazione epatitica (0-9% rispetto al 25-85% dei non trattati) e nell'unico studio prospettico l'epatite si è manifestata nel 5% dei trattati e nel 24% dei controlli. L'utilizzo **universale della profilassi** è risultato, inoltre, superiore alla strategia **mirata** (attivata solo alla comparsa di HBV DNA determinato con tecnica non amplificata - ibridizzazione - in corso di monitoraggio bimensile), sia in termini di sopravvivenza che di riacutizzazione epatitica (0% vs. 53%).

3. Pazienti anti-core (HBsAg-negativi). Non esistono, al momento, dati relativi all'ambito *oncologico* riferiti a questa categoria virologica (che può raggiungere il 20-30% nelle aree a media endemia ed il 70-80% in aree ad alta endemia). In ambito *ematologico*, invece, su un totale di 176 pazienti anti-core descritti in letteratura, la *sieroconversione* è stata riscontrata in 21 soggetti (12%) in corso di chemioterapia convenzionale, associata o meno al trapianto, con percentuali del 4-30% durante la chemioterapia e del 14-50% in corso di autotrapianto. In corso di **autotrapianto** l'epatite B si è manifestata a maggiore distanza dall'intervento (6-52 mesi, mediana 19 mesi), rispetto ai portatori conclamati (mediana 2-3 mesi) e nessuno dei pazienti descritti è deceduto per l'epatite B (in 7 casi era stata attivata terapia con lamivudina al momento della riacutizzazione).

Di questi pazienti, 9 sono rimasti HBsAg positivi durante il follow-up, mentre gli altri casi hanno perso l'HBsAg.

GESTIONE DEI PAZIENTI CHE RICEVONO TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Molte sono le evidenze che supportano il trattamento di profilassi nei pazienti HBsAg positivi. I flares epatici, l'insufficienza epatica e la sospensione dei trattamenti chemioterapici possono essere senza dubbio significativamente ridotti nei pazienti in cui venga utilizzata la lamivudina in profilassi, aumentando così l'efficacia delle terapie anticancro.

È necessario sottolineare che la precoce sospensione della lamivudina può tradursi in una riattivazione tardiva di HBV specialmente nei pazienti con alta carica virale pretrattamento. Per questo prima di iniziare la terapia bisognerà avere a disposizione i markers sierologici di HBV e in presenza di positività per HBsAg e/o anticorpi anti-HBc bisognerà conoscere anche i livelli di HBV DNA. Le attuali linee guida raccomandano la vaccinazione anti epatite B nei soggetti HBsAg negativi.

Invece nei soggetti HBsAg positivi deve essere iniziata una terapia preventiva con analoghi nucleotidici/nucleosidici indipendentemente dai livelli viremici e tale trattamento andrà seguito per 12 mesi dopo la sospensione della chemioterapia o della terapia immunosoppressiva.

In considerazione della durata del trattamento preventivo andrà valutato attentamente il rischio di sviluppare resistenza e per questa ragione andranno preferiti entecavir e tenofovir caratterizzati da elevata barriera genetica specialmente nei pazienti con carica virale superiore a 2000 UI/ml.

Nei pazienti invece con carica virale < 2000 UI/ml un trattamento a termine con lamivudina può essere efficace con rischio di sviluppare resistenza davvero trascurabile.

Se invece il paziente è soltanto anti-core positivo, in assenza di HBV DNA, sarà sufficiente monitorare transami-

nasi e HBV DNA e il trattamento con NUC verrà iniziato quando sarà confermata la riattivazione di HBV. Nei pazienti positivi per anti-HBc e anti-HBs, le transaminasi andranno monitorate frequentemente e in presenza di un loro aumento bisognerà valutare anche HBV DNA, HBsAg e anti-HBs. In questo contesto la perdita degli anti-HBs e la ricomparsa di HBsAg segneranno quella che viene definita sieroreversione.

Se HBV DNA risulta positivo nel siero di questi pazienti il trattamento antivirale dovrà essere iniziato. I pazienti senza HBV DNA detectabile dovranno essere valutati per le altre cause di malattia epatica, compresi altre malattie virali o danno epatico indotto dai farmaci chemioterapici.

I pazienti negativi per markers sierologici di infezione da HBV dovranno essere sottoposti a vaccinazione anti epatite B.

La figura suggerisce un algoritmo per la gestione di questi pazienti.

Tuttavia in questi soggetti la scelta del momento in cui sospendere la profilassi può rappresentare una sfida.

Inoltre nei pazienti anti-core positivi ed anti-HBs positivi è opportuno monitorare il titolo anti-HBs frequentemente. Infatti una riduzione del titolo può precedere la perdita degli anticorpi neutralizzanti ed annunciare la potenziale sieroreversione.

La terapia non è infatti necessaria sino a quando il titolo risulta essere protettivo.

PREVENZIONE DELLA REINFEZIONE DOPO TRAPIANTO EPATICO

Prima che venisse attuata la profilassi pre-trapianto, la sopravvivenza a distanza di 4 anni dal trapianto epatico era inferiore al 50% a causa di una rapida recidiva di malattia che invariabilmente conduceva ad insufficienza epatica nel post trapianto. I pazienti con cirrosi HBV correlata erano a maggior rischio di reinfezione e la frequenza di recidiva nei pazienti HBV DNA positivi al momento del trapianto era dell'80%.

Più alti livelli viremici pre-trapianto si associano generalmente a maggior velocità di recidiva nel post-trapianto e ciò ha portato alla conclusione che la riduzione di HBV DNA con terapia antivirale, iniziata prima di eseguire il trapianto, rappresenta una valida stra-

HBIG

Somministrazione a breve termine versus somministrazione a lungo termine

Somministrazione intravenosa versus somministrazione intramuscolo e sottocute

Dosi personalizzate versus regimi a dosi standard

Combinazione di HBIG e NUC per tempo indefinito versus somministrazione di HBIG per durata definita

Profilassi con HBIG in associazione con:

NUC in monosomministrazione o in combinazione

Vaccinazione/trasferimento di immunità adottiva

tegia per la prevenzione della recidiva.

La reinfezione dopo trapianto è caratterizzata dalla persistenza o ricomparsa di HBsAg nel siero. Il parametro che più si correla alla reinfezione dopo trapianto sono i livelli di HBV DNA al momento del trapianto. Infatti più bassi livelli di HBV DNA pre-trapianto si correlano a minor rischio di recidiva. Fra gli altri fattori predittivi di recidiva dobbiamo annoverare la cirrosi soprattutto se HBeAg positiva.

Al contrario, invece, la cirrosi da virus delta e l'epatite B fulminante sono associate a più basso rischio di reinfezione.

OPZIONI TERAPEUTICHE PER PREVENIRE LA REINFEZIONE DOPO TRAPIANTO

Un significativo miglioramento nella cura dei pazienti trapiantati per epatite B è avvenuto con l'introduzione della profilassi combinata con immunoglobuline e lamivudina che ha praticamente annullato la recidiva di malattia dopo trapianto. Difatti l'attuale standard di cura prevede di iniziare la terapia antivirale con NUC prima del trapianto in modo da ridurre drasticamente la carica virale, continuando la terapia in associazione alle HBIG dopo il trapianto.

Questa strategia si è rivelata efficiente e sicura, mentre la profilassi che non si avvalga delle immunoglobuline si rivela invece inefficace con una probabilità di recidiva a 3 anni prossima al 50%.

È importante sottolineare che i pazienti che arrivano al trapianto con HBV DNA negativo non vanno incontro a reinfezione indipendentemente dal tipo di profilassi utilizzata.

Viceversa se il paziente arriva al trapianto con virus ancora detectabile la profilassi con monoterapia antivirale si dimostra meno efficace rispetto alla combinazione con immunoglobuline.

Caratteristiche virologiche del ricevente

Riceventi portatori conclamati (HBsAg-positivi)

In assenza di profilassi pre- e post-intervento il rischio di riacutizzazione epatitica B post-trapianto risulta superiore all'80%.

In questa condizione l'uso di analoghi nucleotidici nel pre-trapianto (un

solo antivirale in caso di virus nativo, la combinazione di più farmaci in caso di selezione di virus resistenti con attiva replicazione), associati alle HBIG (profilassi combinata) nel post-trapianto, risulta protettivo in più del 90% dei pazienti.

Riceventi anti-core (HBsAg-negativi)

In assenza di profilassi il rischio di epatite B (de-novo) post-trapianto varia dal 5%, nei riceventi un organo da donatore naïve, al 10-15% in caso di organo da donatore anti-core.

Caratteristiche virologiche del donatore

Donatori portatori conclamati (HBsAg-positivi)

Nel caso in cui si utilizzi un fegato proveniente da un donatore HBsAg-positivo, il rischio di trasmissione dell'epatite risulta molto elevato, l'effetto neutralizzante delle HBIG risulta molto ridotto e la ricomparsa del virus Delta è costante, in caso di ricevente con co-infezione da HDV.

Nei soggetti portatori del solo HBV la riacutizzazione epatitica sembrerebbe controllata a lungo termine dalla **profilassi universale** post-intervento con 2 antivirali. Il trapianto, anche in questo caso, è regolato dalle linee guida nazionali.

Donatori anti-core (HBsAg-negativi ± anti-HBs)

In questa condizione l'allocazione dell'organo a riceventi HBsAg-negativi, in assenza di profilassi, comporta un rischio elevato (33-78%) di epatite B post-trapianto (variabile dal 10-15% nei riceventi anti-core al 73% nei riceventi naïve).

La **profilassi universale** con lamivudina e HBIG risulta protettiva nella totalità dei casi, mentre una profilassi personalizzata con sole HBIG o sola lamivudina è stata proposta nei riceventi a basso rischio (anti-core positivi) con buoni risultati in studi non controllati. In questo ambito non sono disponibili studi comparativi.



Indicazioni

Legate alle caratteristiche virologiche del ricevente

In tutti i riceventi portatori conclamati (HBsAg-positivi) vi è un'indicazione alla **profilassi universale**, modulata in relazione alla condizione virologica originaria del candidato.

Nei portatori con attiva replicazione, non trattati pre-trapianto, il rischio di recidiva epatitica B postintervento rimane del 30% in corso di profilassi combinata e superiore al 50% in corso di sola lamivudina o sole HBIG. In questi soggetti è indicata la **terapia pre-trapianto** (con uno o due antivirali, in caso di mutanti YMDD) al fine di negativizzare completamente o almeno ridurre la viremia al di sotto dei 5 Log, associata alla **profilassi universale combinata post-trapianto** (con uno o due antivirali, in caso di mutanti YMDD).

Nei portatori inattivi la terapia con AN pre-trapianto rimane controversa, in relazione al buon effetto protettivo (> 90%) della **profilassi universale** con antivirali e HBIG post-intervento.

Il completo abbattimento della viremia, se raggiungibile in relazione alle condizioni cliniche del candidato, riduce ulteriormente il minimo rischio residuo.

Nei soggetti con livelli viremici non determinabili o ai limiti di sensibilità delle tecniche di amplificazione (< 4 Log), specie se con co-infezione Delta, il potere protettivo delle sole HBIG è molto alto, anche se l'utilizzo della combinazione ottiene un controllo assoluto della recidiva, permettendo un notevole risparmio d'immunoglobuline sul lungo termine.

Nei soggetti portatori del mutante YMDD con viremia inferiore ai 5 Log (resistenza genotipica) la **profilassi universale** post-trapianto con un antivirale (preferenzialmente l'adefovir) e le HBIG risulta altamente protettiva. **Nei riceventi anti-core** (HBsAg-negativi), pur in presenza di evidenza sierica ed intra-epatica di frequente reinfezione dell'organo trapiantato, il rischio di *sieroconversione* è inferiore al 5%, per cui vi è indicazione al solo **monitoraggio** periodico dell'HBsAg.

Legate alle caratteristiche virologiche del donatore

Donatore HBsAg-positivo

Come da indicazione delle linee guida nazionali l'utilizzo di questi organi andrebbe considerato solo in condizioni di emergenza, evitando l'uso in riceventi Delta.

L'uso della **profilassi universale** con più antivirali combinati nel post-trapianto parrebbe promettente nel controllo a lungo termine della recidiva epatica.

Donatore anti-core (HBsAg-negativo)

In Italia questa condizione si manifesta in più del 30% dei donatori di età superiore ai 50 anni (specie nelle regioni meridionali) e giustifica l'aderenza alle indicazioni, oltre all'attivazione di una **profilassi universale** con HBIG e lamivudina, in caso di allocazione a riceventi naïve, e con sole HBIG o lamivudina (dopo la somministrazione di immunoglobuline nel peri-operatorio) nei riceventi anti-core.

STRATEGIE VACCINALI NEL POST-TRAPIANTO

Sono state sviluppate strategie vaccinali nel post-trapianto nel tentativo di indurre una protezione endogena anti-HBs.

I vaccini convenzionali si sono dimostrati incapaci in questi pazienti immunodepressi di indurre titoli anti-HBs > 100 UI/L che vengono generalmente ritenuti protettivi in questa categoria di pazienti.

Anche usando schedule di vaccinazione accelerate o intensificate non è stato possibile ottenere titoli > 10 UI/L e comunque non è stato possibile evitare l'immunizzazione passiva con HBIG.

Tuttavia si va facendo strada l'idea che l'immunogenicità potrebbe essere aumentata aggiungendo adiuvanti

con funzione immunostimolante.

Difatti l'utilizzo di MPL ha consentito il raggiungimento di titoli davvero elevati > 500 UI/L con una persistenza di circa 2 anni nell'80% dei soggetti trattati, ma comunque continuando l'immunizzazione passiva.

Sfortunatamente gli stessi risultati non sono stati confermati in una piccola coorte di pazienti in cui veniva utilizzato l'adiuvante MPL in assenza di immunoglobuline specifiche. Infine vaccini HBV ricombinanti contenenti non solo HBsAg ma anche antigeni pre-S1 e pre-S2 hanno prodotto risultati modesti con titoli anti-HBs > 100 UI/L nel 30% dei casi, in corso comunque di terapia antivirale con lamivudina.

GESTIONE DELLE RESISTENZE

Nei pazienti trapiantati che vadano incontro a resistenza alla lamivudina può essere sufficiente associare adefovir, tuttavia l'uso di farmaci più potenti come tenofovir o entecavir sembra essere una scelta più vantaggiosa.

RACCOMANDAZIONI

La soppressione virale prima del trapianto e la successiva combinazione di analogo nucleos(t)idico più HBIG dopo trapianto rappresentano scelte al momento obbligate al fine di annullare il rischio di recidiva di malattia dopo trapianto.

Le immunoglobuline potranno essere sospese dopo un prolungato periodo di negatività sia di HBsAg che di HBV DNA nei casi in cui venga proseguita la terapia antivirale.

Allo stato attuale la profilassi della recidiva in assenza di qualsiasi somministrazione di HBIG non può essere raccomandata.

Altre strategie come il trasferimento dell'immunità adottiva e la vaccinazione dei pazienti immunodepressi non fanno parte degli attuali standard di cura.

In conclusione la risposta immunologica degli individui ha un ruolo unico nell'epatite virale B, perché essa contribuisce non solo al controllo del virus, alla guarigione clinica e alla immunità protettiva ma anche all'insorgenza di forme croniche evolutive ed infine alla riattivazione di malattia quando questa sembrava ormai risolta.

I pazienti co-infetti da HIV/HBV più

facilmente soffriranno di complicanze epatiche rispetto ai pazienti monoinfetti. Il trattamento antivirale dei pazienti co-infetti dovrà essere iniziato con un farmaco efficace contro entrambi i virus per evitare serie complicazioni.

La persistenza del cccDNA di HBV nei nuclei degli epatociti infetti per diversi anni dopo la risoluzione della malattia in concomitanza di un ridotto controllo immunologico può essere responsabile della riattivazione della malattia.

La conoscenza della storia naturale della malattia e la tempestiva introduzione della profilassi antivirale nei pazienti in chemioterapia può rivelarsi cruciale per la prevenzione di un severo danno epatico.

Infine c'è un urgente bisogno di nuove strategie immunoterapeutiche che in associazione ai farmaci antivirali attuali possano rendere più facile il controllo del virus B rendendo così superflua una terapia soppressiva a lungo termine.

Perché questo si realizzi bisognerà comprendere meglio i meccanismi disfunzionali dell'immunità innata e dell'immunità adottiva.



Dott. Cosimo Colletta

Medicina Interna - Epatologia COQ
Ospedale Madonna del Popolo
di Omegna

Fotocomposizione



M.A.F. SERVIZI SRL

M.A.F. Servizi srl

Centro Direzionale Piero della Francesca
Corso Svizzera 185 bis
10149 Torino
Tel. 011 505.900 Fax 011 505.976
e-mail: pagni@mafservizi.it
web: www.mafservizi.it

Stampa

Marcograf, Venaria Reale (Torino)