

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE N° 388 DEL 18.09.2013

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente con epatite cronica/cirrosi da HBV: modello organizzativo assistenziale

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Parassitarie

Direttore: Prof. Guglielmo Borgia

Unità Operativa Complessa di Malattie virali incluso AIDS DH

Direttore: Prof. Raffaele Orlando

INDICE

- A. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA): definizione ed obiettivi
- B. Lo scenario epidemiologico dell'infezione da HBV
 - *HBV nel Mondo*
 - *HBV in Italia*
- C. Storia naturale dell'epatite cronica B
- D. Chi è il portatore cronico di HBV in Italia
- E. Quale è il costo dell'epatite cronica da HBV non trattata
- F. Perché è importante individuare il portatore cronico di HBV in fase precoce
- G. Quale è il ruolo dello specialista infettivologo/epatologo
- H. Requisiti richiesti al Centro specialistico per la gestione dell'infezione cronica da HBV
- I. Dall'identificazione del soggetto HBsAg-positivo alla definizione di un percorso diagnostico-terapeutico nel portatore cronico di HBsAg
 - *Organizzazione dell'attività assistenziale*
 - *Aspetti gestionali*
- L. Gli obiettivi della terapia e gli end points terapeutici
- M. Quali farmaci per il trattamento dell'infezione cronica da HBV
- N. Chi è candidato al trattamento: dalla diagnosi alla terapia
- O. Cosa si intende per risposta alla terapia
- P. Fattori predittivi di risposta alla terapia
- Q. Strategie di trattamento
- R. Come monitorare il paziente in corso di trattamento. I risultati attesi
- S. La gestione del fallimento terapeutico
- T. Trattamento dell'infezione cronica da HBV in gruppi speciali di pazienti
- U. Strategie cost-effective per la gestione dell'epatite cronica B
- V. Indicatori di efficacia e procedure per il monitoraggio dell'applicazione dei PDTA per l'infezione cronica da HBV

Z. Bibliografia

A. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA): DEFINIZIONI ED OBIETTIVI

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) si propone come strumento operativo nel management clinico di una patologia, considerandone gli aspetti clinici, organizzativi e di costo. Il PDTA, che si snoda attraverso la descrizione delle varie fasi di cui si compone l'iter diagnostico-terapeutico di una singola patologia, fornisce delle "raccomandazioni" specifiche per la gestione del paziente che siano di riferimento nelle singole realtà assistenziali territoriali e tengano conto delle risorse umane disponibili. Il PDTA è formulato sulla base delle evidenze scientifiche più recenti, secondo standard raccomandati, nel rispetto del principio di appropriatezza, con l'obiettivo di assistere i clinici ed i pazienti nel prendere decisioni, migliorare la qualità delle cure sanitarie e ridurre la variabilità nella pratica clinica e negli *outcomes*. Attraverso l'introduzione di indicatori di efficacia, il PDTA consente l'immediata valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni ed attività sanitarie erogate che, combinate fra loro, rendono ottimale il rapporto tra costi e raggiungimento di obiettivi di salute.

Pur nascendo concettualmente nel 1999 (Legge 229) e richiamato nel Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000, il PDTA trova in questi ultimi anni la sua applicazione, sostenuto da Decreti Ministeriali e PSN succedutisi nel tempo.

Il Decreto 229/99 sottolinea l'importanza dei PDTA "allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza".

Nel protocollo d'Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005 viene prevista la promozione dello sviluppo e dell'implementazione di *percorsi diagnostici e terapeutici*, sia per il livello di cura ospedaliero che per quello territoriale, allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio della gestione.

La Legge 296/2006 sancisce che i percorsi diagnostico-terapeutici siano costituiti da linee-guida ed intesi come percorsi definiti ed adeguati periodicamente con Decreto del Ministro della Salute, su proposta del comitato strategico del Sistema nazionale linee-guida istituito con D.M. nel giugno 2004.

Gli iniziali obiettivi del PDTA si ampliano con la Legge 102/2009 nonché con il Piano Sanitario Nazionale 2011-2013, che prevedono la promozione dell'uso appropriato di farmaci, attraverso l'individuazione di programmi terapeutici ragionati, ben definiti, per facilitare la gestione clinico-terapeutica dei pazienti, nonché l'ottimizzazione delle risorse disponibili e la valutazione dei risultati con un sistema di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi.

Il Piano Sanitario Regionale 2011-2013, adottato con Decreto n. 22 del 22 marzo 2011 promuove, da parte della Regione Campania, la scelta del PDTA quale strumento valido per la gestione efficace ed efficiente dei pazienti.

Un successivo Decreto della Giunta Regionale (n. 37 del 03.04.2012) prevede di costituire, presso l'Area Generale di Coordinamento "Assistenza Sanitaria", un Gruppo di lavoro con il seguente compito:

- definire e formalizzare una metodologia/procedura per il monitoraggio, nelle aziende sanitarie ed ospedaliere, dell'implementazione di linee guida cliniche attraverso percorsi diagnostico-terapeutici sia in ambito ospedaliero che territoriale;
- acquisire la documentazione attestante l'individuazione dei percorsi diagnostico-terapeutici da parte delle aziende sanitarie ed ospedaliere, quali strumenti dell'effettiva implementazione di linee guida cliniche;
- effettuare il monitoraggio dell'implementazione di linee guida cliniche attraverso percorsi diagnostico-terapeutici, predisponendo un elenco delle strutture dove è stato attuato il monitoraggio;
- individuare una funzione (ufficio/servizio/gruppo di lavoro) che svolga regolarmente la raccolta ed analisi delle informazioni desunte dal monitoraggio.

L'importanza dei PDTA è stata di recente ribadita anche nel Decreto Legge 13 settembre 2012 n.158 ("Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"), ove nell'art. 10 capo III – Disposizioni in materia di farmaci - viene fatto specifico riferimento agli interventi da parte delle Regioni per razionalizzare *l'impiego dei farmaci da parte di strutture pubbliche, di consolidare prassi assistenziali e di guidare i clinici in percorsi diagnostici e terapeutici specifici* (G.U. n. 214 del 13/09/2012).

.....

In ambito assistenziale, le patologie croniche richiedono alle Strutture sanitarie modelli organizzativi in grado di rispondere a specifiche esigenze assistenziali del paziente, allo scopo di mantenere il livello di salute più alto possibile, di affrontare in modo efficace l'insorgenza di riacutizzazioni della patologia stessa, offrendo prestazioni sanitarie appropriate per tipologia, tempi e luoghi, sulla base di percorsi assistenziali definiti ed omogenei.

Il PDTA ben si applica alla gestione di patologie quali l'epatite cronica B; infatti, nonostante che la prevalenza dell'infezione da parte del virus responsabile (HBV) si sia consistentemente ridotta nella popolazione italiana in questi ultimi anni, l'infezione cronica da HBV continua ad avere un importante impatto sul sistema sanitario nazionale.

Lo scenario epidemiologico, la storia naturale della malattia, l'approccio terapeutico ed i costi di gestione richiedono per questa patologia un percorso assistenziale che tenga conto delle priorità di intervento attraverso l'impiego razionale delle risorse esistenti.

Alla luce di quanto su esposto, rientra tra gli obiettivi delle U.O.C. proponenti:

- A) condividere all'interno dell'AOU Federico II di Napoli un percorso omogeneo nella diagnosi e terapia del paziente con infezione cronica da HBV, garantendo il rispetto del diritto alla salute del cittadino e delle linee guida nazionali ed internazionali,
- B) coordinare la gestione multidisciplinare del paziente con infezione da HBV che presenti co-morbidità.
- C) definire una metodologia/procedura per il monitoraggio dell'applicazione di linee guida cliniche attraverso il presente PDTA.

B. LO SCENARIO EPIDEMIOLOGICO DELL'INFEZIONE DA HBV

HBV nel Mondo

HBV è un virus che può causare una malattia epatica sia in forma acuta che cronica ed è tra le cause principali di cirrosi epatica e cancro del fegato, apportando un consistente carico ai sistemi assistenziali a causa dell'elevata morbilità/mortalità ad esso connesse e ai costi di trattamento.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che nel mondo circa 2 miliardi di persone siano state esposte all'infezione da HBV. Di queste, circa 350 milioni risultano portatori cronici del virus (definiti *HBsAg positivi*) (1) e, come tali, a rischio nel 15-25% dei casi di evoluzione verso gravi patologie quali cirrosi epatica, insufficienza epatica ed epatocarcinoma in un arco di tempo che va da 5 a 30 anni dal contagio. In una percentuale considerevole di pazienti (8-20%), l'evoluzione verso la cirrosi epatica può avvenire in un arco temporale molto rapido (appena 5 anni) e nel 16-20% dei pazienti la cirrosi può scompensarsi nell'arco di 5 anni. Una volta subentrata la cirrosi scompensata si riduce drasticamente la percentuale di sopravvivenza a 5 anni (14-35% rispetto all'80-86% della malattia compensata) ed aumenta significativamente il rischio di epatocarcinoma (2-5% dei casi/anno rispetto a 0,02-0,2% dei casi/anno del portatore inattivo). Le complicanze della infezione cronica da virus B sono responsabili del 5-10% dei casi di trapianto epatico e di circa 500.000-1.000.000 decessi ogni anno nel mondo (2-12).

L'epatite B rappresenta senz'altro un enorme problema sanitario nelle aree geografiche ad alta endemia come quelle dell'Estremo Oriente e dell'Africa (Fig. 1), ma resta un'importante causa di morbilità e mortalità anche nei Paesi occidentali.

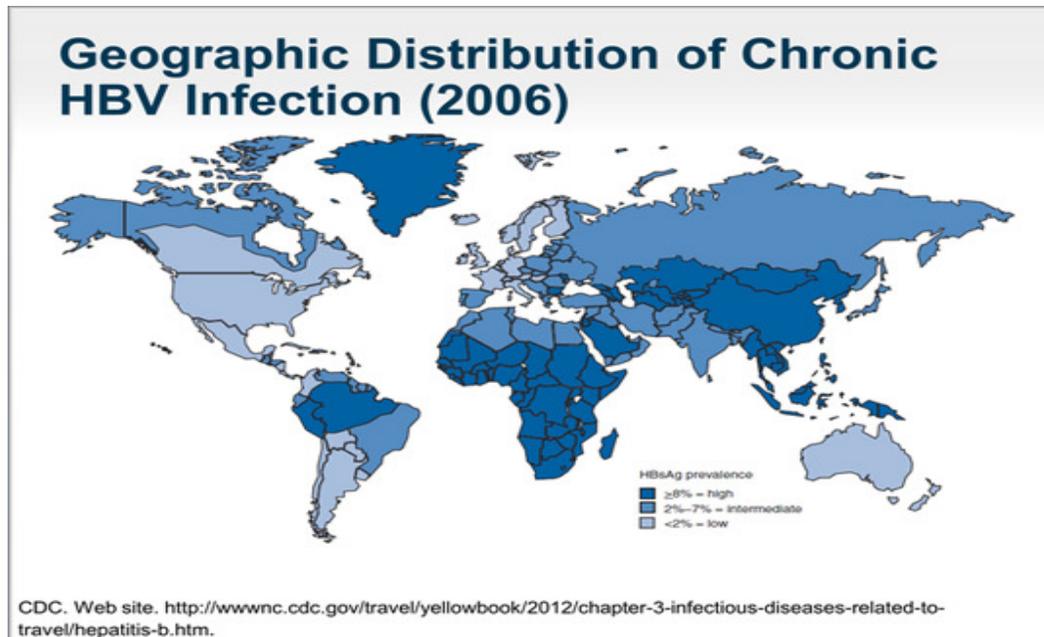


Fig. 1. Prevalenza dell'infezione cronica da HBV nel Mondo

HBV in Italia

L'epidemiologia dell'epatite B in Italia si è profondamente modificata negli ultimi due decenni, con una drastica riduzione dell'incidenza.

Nel 1985 l'incidenza di epatite acuta B in Italia era di 12 casi/100.000 abitanti/anno. Attualmente dati del SEIEVA (Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta dell'Istituto Superiore di Sanità) (Fig. 2) (13) evidenziano che le epatiti acute da HBV si attestano a 0,9 casi per 100.000/anno, ponendo l'Italia ad un livello basso di endemicità. Risulta azzerata l'incidenza di epatite acuta B nella fascia di età 0-14 anni e ciò potrà essere, di conseguenza, preludio ad una contrazione del pool di portatori cronici nei prossimi anni. Incidenze rispettivamente di 0,5 e 1,2 sono osservate per la fascia d'età 15-24 e per individui ≥ 25 anni.

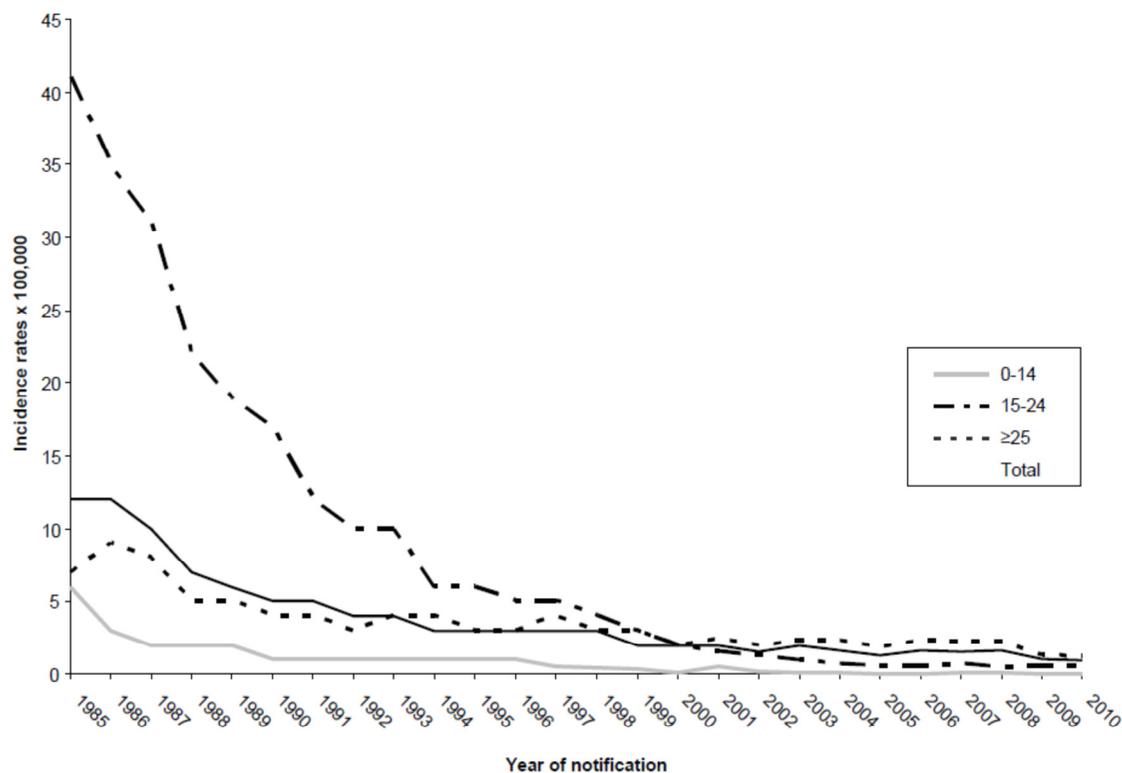


Figure 7. Incidence of reported acute viral hepatitis B infection, by year and age group (SEIEVA 1985-2010)

Fig. 2. Dati SEIEVA Epatite acuta B in Italia

La riduzione di incidenza osservata in questi anni in Italia è certamente ascrivibile al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, allo screening delle gravide e alla profilassi nei nuovi nati, nonché alle campagne di informazione anti-AIDS che hanno fornito un grande contributo nel controllo dell'infezione da HBV specie verso la fine degli anni '80.

Ragguardevoli progressi sono stati ottenuti però solo dopo l'introduzione della vaccinazione anti-epatite B tra i vaccini obbligatori nell'infanzia, modificando sensibilmente l'endemicità di HBV in Italia.

Mentre nelle aree ad elevata endemicità l'infezione viene contratta più comunemente nel periodo perinatale o nella prima infanzia, nelle aree a bassa endemia prevale il rischio di trasmissione attraverso rapporti sessuali, l'uso di aghi contaminati o a seguito di esposizioni percutanee (piercing, tattooing, etc.) ed è quindi maggiore in età adulta.

Dal 1983 il vaccino anti-epatite B in Italia è stato raccomandato ed offerto gratuitamente a persone appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione (conviventi di persone con infezione da virus B, emofilici, politrasfusi, tossicodipendenti, omosessuali, personale sanitario, etc).

Successivamente, nel 1991, la Legge 165 (14) ha reso obbligatoria la vaccinazione anti-epatite B in tutti i nuovi nati e negli adolescenti nel corso del 12° anno di età per i primi 12 anni di applicazione della legge (periodo di tempo necessario ad ottenere la saldatura immunitaria tra i primi nuovi nati e gli ultimi dodicenni) secondo lo "*Schema Piazza*", dal nome del Ricercatore che per primo sperimentò sul campo l'efficacia del vaccino somministrato contemporaneamente ai vaccini già in uso obbligatoriamente nei nuovi nati - polio-tetano-difterite, stabilendone l'efficacia e sicurezza. Questa strategia vaccinale giustifica la netta riduzione nell'incidenza di epatite acuta B osservata nella fascia di età 15-24 anni rispetto a quanto osservato nella seconda metà degli anni '80, allorché nella stessa fascia di età si sono raggiunti picchi di 41 casi/100.000/anno (15-16). La politica di offerta attiva della vaccinazione anti-HBV in categorie a rischio nonché l'obbligatorietà della stessa nei nuovi nati ha dimostrato nel tempo la sua efficacia. Difatti in aree precedentemente iperendemiche del sud Italia, la percentuale di portatori cronici di virus B è scesa dal 13,4% di fine anni '80 al 7,6% venti anni dopo l'introduzione della vaccinazione (17).

Attualmente i soggetti che sviluppano epatite acuta B sono soprattutto maschi, tra i 35 e i 54 anni di età. Un dato epidemiologico importante è rappresentato dal 17% di epatiti acute B che si verificano in immigrati, in particolare provenienti dall'Europa dell'Est, area questa ad alta endemia per HBV (13).

Sebbene la vaccinazione universale abbia ridotto i portatori cronici e di conseguenza il rischio di trasmissione dell'infezione, si stima che nel nostro Paese vi sia circa l'1% di individui infettati cronicamente da HBV, con picchi sino a 13,7% in alcuni gruppi a rischio quali i tossicodipendenti. Secondo le stime più recenti in Italia esistono almeno 600.000 portatori cronici, ivi inclusi gli immigrati provenienti da aree ad elevata endemia di HBV (1, 13).

C. LA STORIA NATURALE DELL'EPATITE CRONICA B

Almeno quattro fattori hanno contribuito in anni recenti a delineare le caratteristiche cliniche del portatore cronico di HBV.

- Disponibilità di metodiche sensibili e standardizzate per la ricerca e la quantizzazione della viremia (HBV-DNA mediante PCR, espresso in UI/ml) che hanno consentito di definire in maniera più precisa i portatori cronici di HBV e di monitorarli nel tempo;
- Individuazione di genotipi e sottotipi di HBV considerati determinanti e/o predittori della storia naturale dell'infezione da HBV e della risposta alla terapia;
- Incessante fenomeno migratorio, con il sopraggiungere di individui provenienti da aree ad alta endemia di HBV quali l'Europa dell'Est, l'Asia e l'Africa sub-Sahariana (dati SEIEVA), le cui caratteristiche cliniche si discostano da quelle osservabili nei Paesi europei del bacino mediterraneo;
- Impiego sempre più diffuso di farmaci anti-HBV ed il rischio connesso di sviluppo e di diffusione di ceppi farmaco-resistenti.

Poiché sul piano clinico non è possibile distinguere l'epatite B da altre epatiti virali, la conferma laboratoristica della diagnosi è indispensabile (Tab. 1).

Dal punto di vista sierologico, l'infezione acuta B si caratterizza per la presenza di HBsAg e anti-HBc IgM. Durante la fase iniziale altamente replicativa, i pazienti risultano spesso positivi per HBeAg, antigene solubile del virus. In caso di guarigione, la comparsa di anti-HBs avviene dopo alcune settimane ed è seguita dalla clearance di HBsAg.

La persistenza di HBsAg per più di 6 mesi segnala la cronicizzazione dell'infezione, con una patologia epatica di tipo necrotico-infiammatorio.

La storia naturale dell'infezione cronica da HBV può essere schematizzata in **5 fasi** (18), caratterizzate dall'alternanza di fasi di attiva replicazione e fasi di bassa o assente replicazione virale che dipendono dall'interazione tra il virus e il sistema immunitario (Fig. 3, Tab. 2).

- **Fase di immunotolleranza.** In tale fase, più frequente in individui di età < 40 anni, si riscontra positività per HBeAg, alti livelli di replicazione virale (determinabili mediante la ricerca quantitativa di HBV-DNA), transaminasi nella norma o lievemente superiori ai limiti massimi, assenza o lieve necroinfiammazione e assenza o lenta progressione della fibrosi. In tale fase la percentuale di perdita spontanea di HBeAg è molto bassa; la durata è variabile ed è maggiore se l'infezione è contratta in periodo perinatale o nella prima infanzia. La fase di immunotolleranza si associa ad elevata contagiosità.
- **Fase di immunoattivazione HBeAg-positiva.** In tale fase l'attivazione del sistema immunitario determina la distruzione immuno-mediata degli epatociti infettati dal virus. I livelli di replicazione virale risultano più bassi rispetto a quelli della fase di immunotolleranza; HBeAg continua ad essere positivo; le transaminasi risultano fluttuanti o elevate e si stabilisce una necroinfiammazione epatica di grado moderato o severo ed una più rapida progressione della fibrosi rispetto alla fase di immunotolleranza. Tale fase può aver inizio anche dopo parecchi anni di immunotolleranza. Di solito è raggiunta più rapidamente in individui che contraggono l'infezione in età adulta e può durare settimane o anni. La percentuale di perdita spontanea di HBeAg è aumentata (3-12%). La fase di immunoattivazione (definita anche di Epatite cronica HBeAg-positiva) può terminare non solo con la sieroconversione HBeAg → anti-HBe, ma anche con la clearance di HBsAg e sieroconversione ad anti-HBs. La replicazione di HBV può tuttavia continuare nonostante la perdita di HBeAg e lo sviluppo di anti-HBe.
- **Stato di portatore cronico inattivo**, può far seguito alla sieroconversione HBeAg → anti-HBe. Si caratterizza per livelli bassi o non evidenziabili di replicazione virale (HBV-DNA <2000 UI/ml o negativo, con possibili fluttuazioni intermittenti fino a 20.000 UI/ml), e per valori delle transaminasi nella norma. Il riscontro di valori nella norma di transaminasi, in almeno 3-4 determinazioni nell'arco di 12 mesi, e valori bassi o non determinabili di HBV-DNA (< 2000 UI/ml, mediante PCR) sono necessari per definire lo stato di portatore cronico inattivo. Quale risultato

del controllo immunitario sull'infezione, questo stato si associa nella maggior parte dei pazienti ad un decorso favorevole a lungo termine con un bassissimo rischio di evoluzione in cirrosi od epatocarcinoma. Nell'1-3% dei casi ogni anno può verificarsi sieroconversione HBsAg → anti-HBs e di solito dopo parecchi anni in cui HBV-DNA non è determinabile. Purtroppo, può verificarsi progressione verso una epatite cronica.

- **Epatite cronica HBeAg-negativa**, può far seguito o alla sieroconversione HBeAg → anti-HBe durante la fase di immunoattivazione oppure svilupparsi dopo anni in stato di portatore cronico inattivo. Si caratterizza per periodiche riattivazioni della replicazione virale con valori fluttuanti sia di HBV-DNA (HBV-DNA costantemente superiore a 2000 UI/ml), che delle transaminasi, configurando un quadro di necro-infiammazione di grado moderato-severo e presenza di fibrosi anche elevata, con rischio di progressione verso cirrosi e epatocarcinoma. I pazienti affetti da questa forma di epatite cronica albergano una predominanza di virus con sostituzioni nucleotidiche nelle regioni del precore e/o nelle regioni promoter del core basale, con incapacità ad esprimere l'HBeAg o esprimendolo a bassi livelli. L'epatite cronica HBeAg-negativa si associa a basse percentuali di remissione spontanea della malattia.
- **Fase HBsAg-negativa**, si caratterizza per la negativizzazione di HBsAg. Solitamente HBV-DNA non è determinabile nel siero o lo è a bassi livelli (< 200 UI/l), mentre sono riscontrabili anti-HBc con o senza anti-HBs. Può persistere replicazione del virus a livello epatico. La perdita di HBsAg prima della comparsa di cirrosi si associa ad un miglioramento del decorso della malattia con riduzione del rischio di evoluzione in cirrosi, scompenso epatico e epatocarcinoma. Ancora non è chiara la rilevanza clinica di questa forma di infezione occulta da HBV (OBI), cioè con HBV-DNA rilevabile nel fegato ma con HBV-DNA sierico a bassi livelli - <200 UI/ml – o non determinabile. Di certo si tratta di una condizione associata al rischio di riattivazione in special modo in individui immunodepressi (vedi capitolo specifico).

Le fasi in cui si contraddistingue la storia naturale dell'infezione cronica da virus B si caratterizzano per valori di transaminasi che vanno da normali, a fluttuanti o a persistentemente elevate e per valori di HBV-DNA persistentemente molto elevati, a fluttuanti oppure non determinabili o determinabili ma a basso livello. Il profilo sierologico può variare nel tempo e quindi solo un appropriato follow up a lungo termine può consentire una corretta stadiazione del paziente a partire dal primo riscontro di positività per HBsAg.

Nei Paesi europei del Bacino mediterraneo, la maggior parte delle infezioni croniche da HBV sono acquisite nell'infanzia con percentuali di cronicizzazione intorno al 20-30%. Si stima che nel 14-16% dei casi dei portatori cronici di HBV si verifichi ogni anno perdita di HBeAg. Solo in circa il 10% dei casi queste infezioni persistono HBeAg-positivo nel corso dell'adolescenza. Il rischio di evoluzione in cirrosi e di sviluppo di

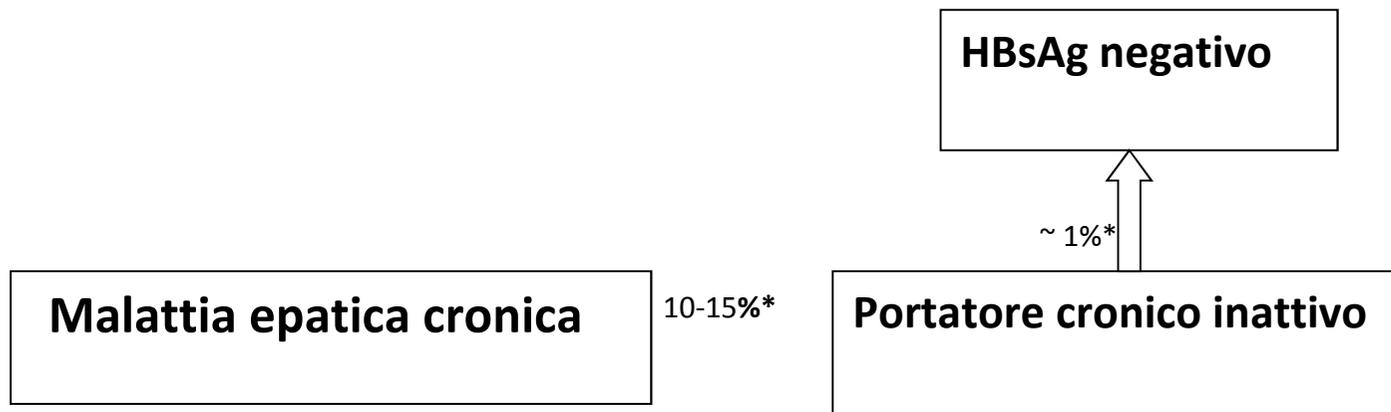
epatocarcinoma è più elevato nel paziente con epatite cronica HBeAg-negativa ed aumenta significativamente con l'aumentare dell'età ed è direttamente proporzionale ai livelli di HBV-DNA. Le percentuali annue di clearance spontanea di HBsAg sono circa l'1% nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza ed aumentano all'1,5-2% in individui adulti (19).

Sulla base del grado di divergenza della sequenza nucleotidica del suo genoma, l'HBV viene attualmente classificato in 8 diversi genotipi (A-H), che presentano una distinta distribuzione 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. E' ormai noto che differenze nella storia naturale dell'infezione da HBV sono direttamente correlate alle caratteristiche molecolari dei genotipi e sottotipi di HBV prevalenti in una determinata area geografica (20-21).

Nei Paesi del Bacino del Mediterraneo predomina il genotipo D di HBV, riscontrabile in circa il 90% dei portatori cronici. Tale genotipo, con i suoi mutanti della regione precore che impediscono la produzione di HBeAg, si associa ad un'alta prevalenza di epatiti croniche HBeAg-negative con un maggior rischio di evoluzione in cirrosi e cancro del fegato (19).

A tutt'oggi restano ancora non del tutto delucidati i meccanismi patogenetici ed il ruolo svolto dal sistema immunitario, dall'ambiente e da altri cofattori nell'evoluzione adattativa di HBV nelle varie fasi in cui si articola la storia naturale dell'infezione.

La persistenza di elevati livelli di replicazione virale (HBV-DNA > 2000 UI/ml) e di citolisi epatica durante il follow-up del portatore cronico di HBV sono i fattori predittivi più importanti di progressione verso la cirrosi e le sue complicanze (epatocarcinoma, insufficienza epatica, decesso correlato alla malattia epatica). La riduzione sostenuta della replicazione virale *prima dell'evoluzione in cirrosi* conferisce una prognosi favorevole, mentre nei pazienti in cirrosi si osserva un più basso, ma ancor presente rischio di sviluppo di epatocarcinoma e di morte (18). Coinfezioni con altri virus (HCV, HDV, HIV), l'età più avanzata, il sesso maschile, la severità della fibrosi/cirrosi epatica alla diagnosi, ed altre comorbidità (abuso d'alcool, tossicodipendenza, obesità, etc.) possono altresì concorrere nel modificare la storia naturale dell'infezione cronica da HBV come pure l'efficacia delle terapie oggi disponibili. E' noto difatti che il rischio di epatocarcinoma aumenta di 2-3 volte in presenza di coinfezioni come pure con l'abuso di alcool (rischio maggiore di 2-4 volte rispetto agli astemi) (Fig. 4) (2,5,8,11-12,18,22).



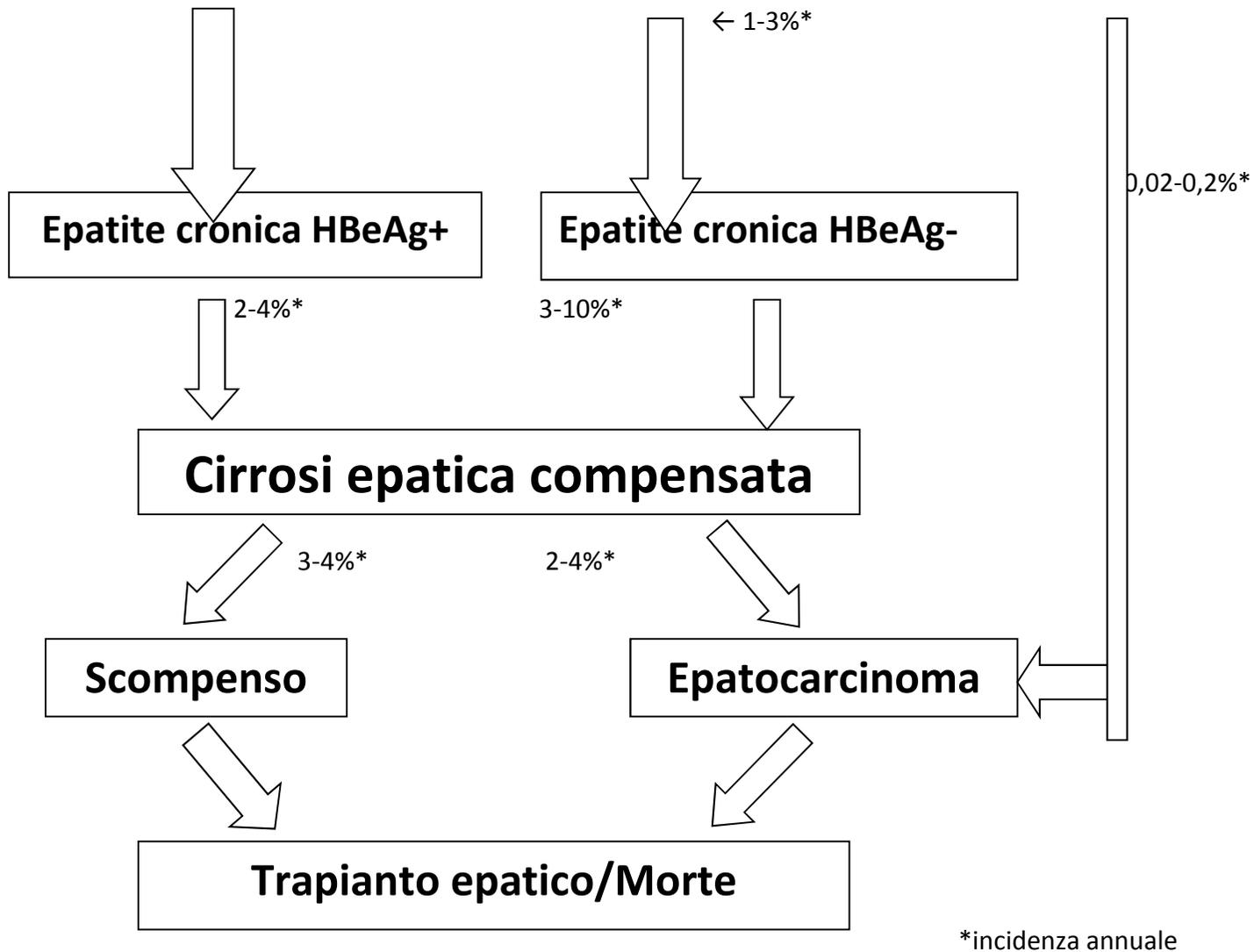


Fig. 4. Storia naturale dell'infezione cronica da HBV e rischio di progressione

D. CHI E' IL PORTATORE CRONICO DI HBV IN ITALIA

Un recente studio multicentrico italiano condotto su 1396 soggetti (23) ha evidenziato che in Italia il portatore cronico di HBV è prevalentemente maschio (73.4% dei casi), di età media 49.7 anni (± 12.8), del sud Italia o delle isole (43.1%) ed in più della metà dei casi non assume bevande alcoliche. Dal punto di vista clinico prevale la diagnosi di epatite cronica (62.8%). L'89% dei pazienti affetti da epatite cronica B è HBeAg-negativo. La presenza di HBeAg prevale in individui di più giovane età, purtuttavia uno stadio più avanzato di malattia epatica è stato riscontrato in egual misura tra HBeAg-positivi e HBeAg-negativi. Sempre in questo studio è stato osservato che nel 15% dei pazienti vi è coinfezione con HCV, HDV o HIV (6.5%, 8.1%, 2.0%, rispettivamente). In generale, il 39,5% dei pazienti non ha mai praticato terapia antivirale, mentre il 46,4% risulta in trattamento (sia naive che in ritrattamento). Due indagini epidemiologiche su gruppi di immigrati in Italia (circa 4.000.000) hanno documentato una prevalenza dell'infezione da HBV rispettivamente del 6,4% e 10,7% (24-25). Tra la popolazione immigrata il 18% risulta HBeAg-positiva (23). Ogni anno, più del 10% dei casi cronici divengono HBeAg-negativi con comparsa di HBeAb. La prevalenza delle forme croniche HBeAg-negative è aumentata nell'ultima decade quale effetto dell'invecchiamento della popolazione infetta e della predominanza di specifici genotipi di HBV (19).

E. QUALE E' IL COSTO DELL'INFEZIONE CRONICA DA HBV

L'infezione cronica da virus B è una patologia complessa, le cui sequele cliniche si manifestano di solito con l'avanzare degli anni, determinando sia una sostanziale perdita di anni di vita sia un'importante perdita economica in persone in età produttiva.

La gestione del portatore cronico di HBV comporta dei costi diretti di gestione che comprendono la diagnostica di stadiazione e monitoraggio, la gestione clinica e l'eventuale ospedalizzazione legate alle sequele dell'infezione cronica, ivi compreso il ricorso a trapianto epatico per malattia epatica terminale.

Sulla base delle prestazioni erogate e/o dei DRG ospedalieri, i costi diretti annui per la malattia cronica da HBV e delle complicanze sono (26-27):

Costo HBV cronica	€ 1.977,02
Costo Cirrosi compensata	€ 3.384,56
Costo Cirrosi decompensata	€ 3.384,56
Costo carcinoma epatocellulare	€ 6.808,71
Costo trapianto fegato	€ 82.867,40
Follow up post trapianto*	€ 6.358,04

Si tratta di cifre che, sebbene indicative e che non tengono in conto le numerose sequele della malattia e delle comorbidità che incrementano i costi annui diretti e indiretti, forniscono un ordine di grandezza di quanto il SSN deve sostenere come spesa allorché non vengono messe in atto, in tempi utili, strategie specifiche per gestire l'epatopatia cronica da HBV.

Sono attualmente disponibili per l'uso clinico diverse e potenti molecole attive contro HBV. Le linee-guida per la gestione dell'infezione cronica da HBV, sia nazionali che internazionali, elencano in maniera esaustiva le azioni da intraprendere nella gestione del paziente in base al profilo virologico e all'entità del danno epatico e forniscono raccomandazioni sui farmaci da impiegare secondo tempi e con modalità ben definite. Esse definiscono quando e come trattare, pur se non forniscono indicazioni su come ottimizzare il rapporto costo-efficacia.

F. PERCHÉ È IMPORTANTE INDIVIDUARE IL PORTATORE CRONICO DI HBV

- Il trattamento antivirale, **qualora indicato**, può sopprimere efficacemente e persistentemente la replicazione virale, riducendo l'attività necro-infiammatoria epatica ed arrestando la progressione della fibrosi. In tal modo è possibile prevenire le sequele a lungo termine della malattia epatica, migliorando la qualità di vita del paziente e prolungandone la sopravvivenza.
- È possibile implementare la sorveglianza a lungo termine dell'epatocarcinoma.
- È possibile individuare i pazienti che ricevono terapie farmacologiche immunosoppressive e che sono a rischio di riattivazione di HBV.
- Si può fornire l'opportunità di screenare e vaccinare i contatti familiari e i partners sessuali dei pazienti infetti.
- È possibile educare il paziente a ridurre la trasmissione e a migliorare la gestione della malattia epatica.
- È possibile ottenere nel tempo una riduzione della spesa di gestione delle epatopatie e principalmente delle complicanze dell'infezione cronica da HBV.

L'individuazione precoce di portatori cronici di HBV consente di avviarli ad interventi di counseling, anche familiare, e di approfondimento clinico e terapeutico. In tale ottica gioca un ruolo fondamentale il Medico di Medicina Generale che può effettuare uno screening delle persone a rischio e, in quelle risultate HBsAg-positive, valutare se siano o meno presenti attiva replicazione virale e/o segni di malattia epatica ed inviarle allo specialista.

Poiché in Italia la prevalenza di portatori di virus B si è ridotta a circa l'1%, non è raccomandata la ricerca sistematica dell'antigene di superficie di HBV (HBsAg) nella popolazione generale, poiché non risulterebbe utile in termini di costo-efficacia. Di recente è stato dimostrato che l'identificazione ed il trattamento precoce dei soggetti portatori cronici di HBsAg appartenenti a categorie a rischio rispetto al trattamento delle sole complicanze correlate alla malattia epatica scompensata/epatocarcinoma risulta vantaggioso dal punto di vista di costo/efficacia rispetto al non trattamento (28).

In considerazione delle categorie ritenute a rischio di infezione da HBV, è raccomandata pertanto la ricerca dell'HBsAg nei pazienti afferenti all'AOU Federico II di Napoli anche per patologie non epatiche se risultano essere:

- Soggetti afferenti ad ambulatori per infezioni sessualmente trasmesse

- Donne gravide
- Soggetti immigrati da Paesi tuttora a media-elevata endemia di epatite B (Africa, Asia, Medio-Oriente, Est Europeo)
- Soggetti con piercing o tatuaggi cutanei
- Soggetti con anamnesi positiva per tossicodipendenza
- Soggetti con partners sessuali multipli o partners sessuali o conviventi di pazienti HBV infetti
- Pazienti con diagnosi di infezione da HCV o HIV
- Pazienti con ipertransaminasemia
- Soggetti che operano in ambito sanitario, dei servizi civili e/o delle forze dell'ordine
- Soggetti istituzionalizzati
- Pazienti in dialisi
- Pazienti candidati a terapia immunosoppressiva in ambito oncologico, immunologico, ematologico, dermatologico, reumatologico, gastroenterologico e nefrologico.
- Soggetti con familiarità per malattia epatica ed epatocarcinoma
- Soggetti trasfusi prima del 1973

Un volta individuato il soggetto HBsAg positivo, è necessario completare il percorso diagnostico indirizzando il paziente allo Specialista Infettivologo/Epatologo.

G. QUALE E' IL RUOLO DELLO SPECIALISTA INFETTIVOLOGO

Dinanzi ad un individuo HBsAg-positivo, il ruolo principale dello specialista infettivo logo/epatologo è quello di:

- gestire l'inquadramento diagnostico
- effettuare la stadiazione della malattia epatica e valutare il rischio di progressione
- pianificare il monitoraggio dell'infezione cronica
- valutare le indicazioni al trattamento antivirale
- monitorare la risposta al trattamento antivirale e la comparsa di ceppi virali farmaco-resistenti
- diagnosticare e gestire le complicanze della malattia cronica da HBV
- fornire le opportune informazioni riguardo le misure di screening dei familiari/contatti nonché di profilassi

L'inquadramento diagnostico, il follow up ed il trattamento del paziente con infezione cronica da HBV possono essere gestiti, in ragione delle esigenze cliniche, in regime ambulatoriale e/o di ricovero ordinario o diurno breve (day hospital).

Ciò presuppone un percorso diagnostico-terapeutico incentrato su valutazioni cliniche, di laboratorio e strumentali, eventualmente con il ricorso alla biopsia epatica che rimane il *gold standard* per la valutazione dello staging (grado di fibrosi) e grading (attività necroinfiammatoria) della malattia epatica, essenziali ai fini diagnostici e prognostici.

H. REQUISITI RICHIESTI AL CENTRO SPECIALISTICO PER LA GESTIONE DELL'EPATITE CRONICA DA HBV

Il Centro di diagnosi e cura dell'epatite cronica/cirrosi da HBV deve possedere, quali requisiti fondamentali:

- Disponibilità di metodiche diagnostiche virologiche, dotate di sensibilità, specificità ed accuratezza per la determinazione della viremia di HBV, indice diretto di replicazione virale (determinazione di HBV-DNA mediante metodica PCR, possibilmente in real-time, con cut off di *detectability* non superiore a 50 UI/ml). La replicazione virale di HBV costituisce uno degli elementi fondamentali sia nella decisione terapeutica sia nel successivo monitoraggio della risposta al trattamento. Tali esami devono avere tempi di attesa *per la risposta non superiori a 15 giorni* (da: *i Quaderni de Il Sole 24ORE Il trattamento delle epatiti virali in Italia – la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente “Gestione clinico-terapeutica dei pazienti con epatite B e C: modelli organizzativi efficaci dei percorsi di assistenza” di G. Carosi*).

Considerato che il follow-up in corso di terapia, salvo casi particolari, viene gestito a livello ambulatoriale, è opportuno altresì garantire ai pazienti seguiti presso il Centro clinico la possibilità di accedere a tali determinazioni anche come utenti esterni (costo dell'esame a carico del SSN negli esenti), garantendo la continuità di approvvigionamento dei kit diagnostici ed il laboratorio di Virologia il rispetto dei tempi di attesa per esecuzione e refertazione dell'esame.

- Disponibilità di metodiche diagnostiche virologiche per la determinazione della farmaco-resistenza di HBV ai farmaci analoghi nucleos(t)idici (NA) impiegati nel trattamento dell'epatite cronica/cirrosi da HBV. Tale esame è **indispensabile** nei pazienti che in corso di terapia antivirale con un analogo nucleos(t)idico (soprattutto se trattati con analoghi a bassa barriera genetica), dopo una iniziale riduzione della viremia o la sua scomparsa, presentano all'improvviso l'incremento della carica virale o addirittura la ricomparsa di replicazione virale. In tali pazienti, l'individuazione tempestiva di mutazioni di HBV (alcune delle quali danno luogo a cross-resistenza a più analoghi) consente il passaggio ad una terapia antivirale di recupero “mirata” molto prima che subentri la citolisi epatica. Tale strategia consente di ridurre il numero di casi in cui la farmacoresistenza provoca lo scompenso della malattia epatica pre-esistente tale da richiedere necessariamente il ricovero ospedaliero (con incremento dei relativi costi) per la gestione delle complicanze (da: *i Quaderni de*

Il Sole 24ORE Il trattamento delle epatiti virali in Italia – la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente “Gestione clinico-terapeutica dei pazienti con epatite B e C: modelli organizzativi efficaci dei percorsi di assistenza” di G. Carosi).

- Possibilità di esecuzione di metodiche, sia invasive (biopsia epatica) che non (elastografia con Fibroscan), per valutare l'entità di fibrosi epatica, altro elemento fondamentale nella decisione terapeutica.

Pur essendo un test invasivo e quindi non scevro da rischi, la biopsia epatica è indagine di riferimento perché consente di valutare l'entità del danno necrotico-infiammatorio (cosiddetto score HAI), di valutare o escludere concomitanti patologie dismetaboliche (ad es. steatosi epatica, emocromatosi, etc) e, di fondamentale importanza, di valutare lo stadio di fibrosi. L'indicazione alla biopsia epatica deve sempre essere condivisa dal paziente e deve essere effettuata nel rispetto delle regole del prelievo ed interpretazione del campione. Il Centro clinico deve pertanto avere sempre disponibile il materiale necessario all'esecuzione della biopsia epatica. Tuttavia la biopsia epatica presenta degli svantaggi legati ad errori di campionamento (esiguità del campione epatico rispetto alla massa dell'organo), alla variabilità di lettura del campione e la ripetibilità nel tempo non accettata facilmente dal paziente.

La biopsia epatica può essere dirimente nel formulare una prognosi e nel supportare la decisione di iniziare o meno il trattamento. Nel paziente con infezione cronica da HBV di solito non è richiesta la biopsia epatica in pazienti con evidenza clinico-laboratoristica e/o strumentale di cirrosi o in pazienti per i quali il trattamento è indicato indipendentemente dal grado di attività o dallo stadio della fibrosi.

Nella pratica clinica il grado di attività e lo stadio dell'epatite vengono stimati con sistemi di valutazione semiquantitativi. Per la valutazione del grado di fibrosi si fa riferimento al metodo di Ishak o, in alternativa, al metodo Metavir (Fig. 5). Il metodo Ishak, che individua 6 stadi di fibrosi, consente di fornire maggiori informazioni relative a fasi intermedie di malattia. Non vi è al momento un consenso unanime sul sistema di score da adottare e pertanto il laboratorio di Anatomia Patologica deve sempre dare precise indicazioni sul sistema di stadiazione adottato.

In alternativa alla biopsia epatica, nei pazienti che non possono essere sottoposti a tale metodica per rischio di complicanze o in caso di rifiuto, è possibile in casi selezionati di pazienti con infezione cronica da HBV ricorrere alla valutazione della fibrosi mediante elastografia epatica con apparecchiatura Fibroscan. L'elastografia presenta i vantaggi di rapidità di esecuzione, non invasività e ripetibilità nel tempo senza rischio per il paziente. Il Fibroscan impiega una sonda in grado di generare un'onda elastica nel fegato a partire dalla parete addominale. La velocità di propagazione dell'onda elastica nel fegato è direttamente proporzionale alla "stiffness" (rigidità) e quindi allo stadio di fibrosi e può essere influenzata da fattori quali l'obesità e la presenza di versamenti in addome. Un altro fattore confondente è rappresentato dalla attività necro-infiammatoria a livello epatico, le cui fluttuazioni sono un evento frequente nel paziente con epatite cronica B. Difatti valori particolarmente elevati di attività necro-infiammatoria epatica (evidenziabile con l'aumento delle transaminasi) possono determinare un netto anche se transitorio aumento dei valori di stiffness forniti dal Fibroscan, senza che a ciò corrisponda un peggioramento della fibrosi. Inoltre un altro limite di tale metodica è rappresentato dalla mancata differenziazione fra assenza di fibrosi e fibrosi lieve, mentre distingue con una certa accuratezza i quadri di fibrosi minima o assente rispetto alle condizioni avanzate.

Bisogna considerare anche il costo iniziale di investimento per l'acquisto dell'apparecchiatura, costo che verrebbe ammortizzato nel momento in cui si garantisce la possibilità di accedere a tale esame anche ai pazienti in regime ambulatoriale, con pagamento dei relativi costi (si consideri che l'esecuzione di un singolo esame ecografico con Fibroscan ha un costo di circa €60).

Si segnala che per l'epatite B tale metodica non è ancora completamente validata, specie in presenza di valori particolarmente elevati di transaminasi e per la mancanza di un cut-off ottimale nelle misurazioni della *stiffness* epatica. Come riportato nelle linee-guida internazionali, attualmente vi sono solo evidenze moderate a supporto della raccomandazione di tale indagine (forza di raccomandazione B1 – evidenze derivanti da più di un trial clinico randomizzato) (18).

I. DALL'IDENTIFICAZIONE DEL SOGGETTO HBsAg-POSITIVO ALLA DEFINIZIONE DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PORTATORE CRONICO DI HBsAg.

Dopo l'identificazione del soggetto HBsAg-positivo è necessario stabilire un percorso diagnostico-terapeutico necessario ai fini della stadiazione e delle indicazioni alla terapia antivirale.

L'inquadramento diagnostico può richiedere sino a 24 mesi di tempo per stabilire la fase di malattia e, conseguentemente, il rischio di progressione, nonché per individuare i candidati al trattamento antivirale.

Elementi fondamentali ai fini diagnostici sono la determinazione della viremia (HBV-DNA, espressa in UI/ml), degli antigeni ed anticorpi virali, della determinazione delle transaminasi (AST e ALT) e, ove indicato, della biopsia epatica.

E' utile pertanto sottoporre il soggetto risultato portatore cronico di HBsAg ai seguenti esami:

- Indici di citolisi e di funzionalità epatica: AST ed ALT, GGT, ALP, bilirubina totale e frazionata, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, emocromo completo
- Altri marcatori virali di HBV: HBeAg/anti-HBe, anti-HBc totali con anti-HBc IgM
- Anticorpi anti-HDV IgG e IgM
- HBV-DNA quali-quantitativa espressa in UI/ml (mediante PCR)
- Anticorpi anti-HCV
- Anticorpi anti-HAV IgM ed IgG
- Ecografia epatobiliare e splenica

A tali indagini, per un migliore inquadramento e per un'eventuale prescrizione del trattamento antivirale, vanno aggiunti:

- Anticorpi anti-HCV (seguito da HCV-RNA, mediante PCR, quali-quantitativa + genotipo in caso di positività)
- Glicemia, Creatininemia, Sideremia
- Marcatori di autoimmunità (ANA, ASMA , anti-LKM1)
- α -fetoproteina sierica
- Colinesterasi
- Elettrocardiogramma
- TSH, FT3, FT4, anticorpi antitireoglobulina, anticorpi antiperoxidasi
- Esofagogastroduodenoscopia (nei pazienti con segni biumorali e/o strumentali di cirrosi)

Su indicazioni dello specialista e previa autorizzazione del paziente, va considerata la possibilità di effettuare anche un'alcolemia e/o un dosaggio urinario di metaboliti di sostanze di abuso, nonché la ricerca di anticorpi anti-HIV.

Organizzazione dell'attività assistenziale per il paziente HBsAg-positivo (Fig. 6)

L'attività specialistica ambulatoriale verrà erogata in un arco di tempo che va dalle ore 8.00 alle ore 13 dal lunedì al venerdì (con la possibile introduzione di una seduta ambulatoriale pomeridiana) e si articolerà secondo differenti tipologie di prestazioni:

- **Prima visita (prenotata presso il CUP).**
 - Raccolta anamnesi con individuazione di eventuali comorbidità, complicanze, dipendenze da sostanze d'abuso, familiarità per epatopatie e neoplasie epatiche.
 - Valutazione di esami laboratoristici e strumentali eventualmente esibiti.

In sede di prima visita, lo specialista valuta se, con i dati a disposizione sia possibile porre una diagnosi o in alternativa richiede esami di laboratorio e/o strumentali di conferma o ad integrazione di quelli già esibiti. Ciò al fine di giungere ad un inquadramento preliminare della patologia epatica e di individuare la presenza di eventuali segni di scompenso. Gli accertamenti aggiuntivi richiesti a completamento delle indagini già esibite potranno essere effettuate presso un laboratorio esterno (ad es. Medicina di Laboratorio dell'AOU Federico II).

In base alle condizioni cliniche lo specialista valuterà se è possibile pianificare un programma di monitoraggio gestito dal Medico di Medicina Generale (MMG) oppure sia necessario procedere ad approfondimento diagnostico. In quest'ultima evenienza, lo specialista stabilirà la tipologia di prestazione assistenziale da erogare ai fini dell'approfondimento diagnostico e della valutazione terapeutica (Day Service, ricovero ordinario/Day hospital, controllo ambulatoriale programmato) (Fig. 6).

In caso di gestione ordinaria del paziente HBsAg-positivo da parte del MMG, sarà possibile programmare controlli periodici specialistici con rivalutazione del quadro clinico. A giudizio del MMG, per peggioramento del quadro clinico e/o per variazioni dei parametri bioumorali, l'accesso ambulatoriale potrà avvenire mediante richiesta di visita urgente o prioritaria (visita non programmata con accesso diretto all'ambulatorio specialistico).

- **Approfondimento diagnostico/valutazione terapeutica (su indicazione dello Specialista dopo la prima visita)**

- Attivazione del Day Service
- Erogazione prestazioni specialistiche in Day hospital (ad es. paracentesi esplorative e/o evacuative, indagini strumentali con mezzo di contrasto) (BURC n. 23, 23 aprile 2007)
- Erogazione prestazioni in regime di Ricovero ordinario (fase di scompensazione della patologia epatica, biopsia epatica)

L'approfondimento diagnostico è finalizzato al completo inquadramento della patologia epatica secondo un algoritmo pianificato e personalizzato che garantisca l'appropriatezza delle indagini richieste e la riduzione dei tempi di diagnosi. In relazione all'esito dell'approfondimento diagnostico, il paziente potrà essere o rinviato al MMG o preso in carico presso il Dipartimento.

L'inquadramento diagnostico del portatore cronico di HBsAg può essere eseguito in maniera più efficiente in regime ambulatoriale tradizionale oppure in Day Service, qualora sussistano i criteri di appropriatezza (DGRC 546/2007). Il Day Service si articola secondo specifici Percorsi Ambulatoriali Complessi e Coordinati (PACC) (Tab. 3), *che rappresentano una modalità organizzativa finalizzata ad effettuare le prestazioni richieste ed erogabili in un regime appropriato.*

In ambito infettivologico/epatologico possono beneficiare del Day Service pazienti con ipertransaminasemia e sospetta epatite cronica virale e non, che necessitino di inquadramento clinico e relativa indicazione terapeutica nonché soggetti con epatite cronica di natura virale da valutare per indicazione al trattamento antivirale.

Anche l'inquadramento diagnostico della cirrosi epatica può essere attuato in maniera efficiente in regime ambulatoriale tradizionale oppure in Day Service, qualora sussistano i criteri di appropriatezza, ed il paziente non presenti una fase di scompensazione della malattia epatica (indicazione al ricovero ordinario o al Day hospital). Il Day Service si articola anche per il paziente cirrotico secondo uno specifico PACC.

In ambito infettivologico/epatologico possono beneficiare del Day Service soggetti con sospetta cirrosi epatica di etiologia virale e non, senza scompensi in atto, che necessitino di inquadramento e stadiazione ed eventuale indicazione terapeutica, nonché soggetti con cirrosi ad etiologia virale in cui si debba valutare l'indicazione a trattamenti antivirali.

Le modalità operative di erogazione del day service, le prestazioni erogabili e le relative modalità di remunerazione si atterranno a quanto riportato nella Delibera Regionale n. 102 del 23 gennaio 2009 (BURC n. 8 del 9 febbraio 2009) a cui si rimanda.

- **Presa in carico assistenziale (su indicazione specialistica).**

- Monitoraggio con controllo ambulatoriale specialistico in fasi di particolare criticità diagnostico-terapeutica (fase di stadiazione della malattia, in corso di trattamento antivirale e/o anti-neoplastico per pazienti affetti da epatocarcinoma, periodi immediatamente successivi a fasi di scompenso della malattia epatica).

La presa in carico assistenziale garantirà al paziente:

- un medico di riferimento che lo seguirà durante il periodo di diagnosi e cura, con interventi decisionali condivisi da tutta l'equipe medica
- l'accesso alle prestazioni direttamente erogate e programmate dall'UOC sulla base del percorso diagnostico-terapeutico stabilito
- la rapida presa in visione degli esiti degli esami eseguiti in modo da contattare l'utente in caso di necessità
- la disponibilità di una cartella dedicata (sia cartacea che informatica) presso il Dipartimento Assistenziale in modo che tutti i medici dell'UOC siano in grado di rispondere ad un'eventuale urgenza del paziente anche in assenza del medico referente
- il controllo specialistico ambulatoriale programmato alle cadenze previste per il follow-up presso l'UOC e sulla base delle indicazioni fornite dallo specialista (ad es. indagini laboratoristiche e/o strumentali da esibire in corso di terapia antivirale).

La formulazione della diagnosi e quindi dello stadio di malattia è fondamentale anche ai fini del riconoscimento dell'esenzione per patologia. Lo specialista ambulatoriale potrà fornire al paziente il **certificato di patologia** da presentare ai distretti sanitari abilitati che rilasciano l'attestato di esenzione per patologia. Tale attestato va esibito in occasione delle prenotazioni delle prestazioni per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione.

Nel paziente con infezione attiva (HBV-DNA > 2000 UI/ml, segni di citolisi epatica con ALT > 2 vn), sarà avviato un percorso diagnostico, che potrà considerare l'esecuzione della biopsia epatica, specie in presenza di comorbidità, età > 30 anni, familiarità per epatocarcinoma, etnia asiatica con l'obiettivo di stabilire l'indicazione alla terapia. In casi selezionati sarà possibile ricorrere all'Elastografia mediante Fibroscan.

Nel paziente stadato come portatore inattivo verrà programmato un follow up annuale con visita ambulatoriale, durante la quale potranno essere esibiti gli esami ematochimici (indici di citolisi epatica, HBsAg ed anti-HBs, HBV-DNA) e strumentali (ecografia addome superiore) richiesti dallo Specialista nel corso del controllo ambulatoriale precedente.

In tutti i pazienti con malattia attiva da HBV, specie se con familiarità per epatocarcinoma, va raccomandata l'esecuzione di un'ecografia addome almeno ogni 6 mesi, intervallo che deve essere ulteriormente ridotto in pazienti con cirrosi e noduli rigenerativi e/o displasici.

Aspetti gestionali

- **Sistema informatico e/o cartaceo dedicato all'archiviazione dei dati.**

E' strutturato e finalizzato all'archiviazione dei dati clinici, laboratoristici, strumentali e terapeutici in una cartella dedicata nella quale andranno riportati anche i referti di eventuali consulenze di altri specialisti.

Il sistema di archiviazione dei dati consente una costante sorveglianza del quadro clinico da parte del medico referente e, più in generale, dell'equipe medica ed infermieristica.

- **Collaborazione tra specialista ospedaliero e MMG**

La collaborazione tra Specialista e MMG è un elemento indispensabile per garantire l'assistenza nel paziente con epatite cronica/cirrosi HBV-correlata, garantendo il monitoraggio della malattia epatica, di eventuali comorbidità e di eventi avversi in corso di terapia.

L. GLI OBIETTIVI DELLA TERAPIA E GLI END POINTS TERAPEUTICI

L'impiego della terapia antivirale nell'epatite cronica B ha come obiettivo prioritario quello di prevenire la progressione della malattia epatica verso la cirrosi scompensata, l'insufficienza epatica, il cancro del fegato e la morte, migliorando in generale la qualità di vita del paziente ed aumentandone la sopravvivenza (18).

Tale obiettivo viene raggiunto attraverso la soppressione duratura della replicazione virale indotta dai farmaci antivirali. Nonostante siano disponibili farmaci dotati di potente attività antivirale, l'infezione cronica da HBV non può essere completamente eradicata a causa della persistenza di cccDNA (covalently closed circular DNA) nel nucleo degli epatociti infetti fenomeno che può spiegare la riattivazione virale. Inoltre, il genoma virale si integra nel genoma della cellula ospite favorendo fenomeni di oncogenesi e lo sviluppo dell'epatocarcinoma.

Il trattamento dell'epatite cronica B deve assicurare un livello di soppressione della replicazione virale tale da determinare la remissione biochimica (normalizzazione delle transaminasi), il miglioramento istologico e la prevenzione delle sequele della malattia epatica.

L'*end point* ideale è la perdita di HBsAg, anche se tale evento è difficilmente raggiungibile con i farmaci anti-HBV attualmente disponibili. Un *end point* più realistico è rappresentato dall'induzione di una remissione virologica sostenuta o mantenuta.

- 1) Nei pazienti HBeAg-positivi e HBeAg-negativi, l'*end point* ideale è la perdita sostenuta di HBsAg dopo sospensione della terapia, con o senza sieroconversione ad anti-HBs. Tale condizione si associa ad una completa e definitiva remissione dell'attività infiammatoria dell'epatite cronica ed ad un miglioramento dell'*outcome* clinico a lungo termine.

- 2) L'induzione di una risposta virologica (HBV-DNA negativo) e biochimica sostenute dopo sospensione della terapia in pazienti HBeAg-negativi (sia \ominus nei casi HBeAg-positivi *al baseline* che hanno ottenuto sierconversione sostenuta ad anti-HBe sia nei casi già HBeAg-negativi al baseline) è considerata un *end point* soddisfacente poiché si è visto essere associata ad un miglioramento della prognosi.
- 3) Il mantenimento della soppressione virologica, intesa come HBV-DNA non determinabile (mediante metodica PCR), in corso di terapia antivirale a lungo termine rappresenta un *end point* soddisfacente sia in pazienti HBeAg-positivi che non ottengono sierconversione ad anti-HBe sia in pazienti HBeAg-negativi al baseline.

M. QUALI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE CRONICA DA HBV

I farmaci disponibili in Italia per il trattamento dell'epatite cronica da HBV sono:

- **Interferone alfa-2a standard (Roferon) o interferone alfa-2b standard (Intron) e pegilato alfa-2a (Pegasys)**, ad attività immunomodulante, antivirale ed antiproliferativa, gravati da frequenti e talvolta invalidanti effetti collaterali, ma senza comparsa di resistenza in corso di trattamento.
- **Inibitori della trascrittasi inversa virale (NA) nucleosidici (lamivudina- *Zeffix*, telbivudina- *Sebivo*, entecavir- *Baraclude*), e nucleotidici (adefovir- *Hepsera*, tenofovir- *Viread*)**, efficaci sulla replicazione virale, con minori effetti collaterali rispetto agli interferoni, ma che possono indurre resistenza in corso di terapia.

Tutti questi farmaci hanno caratteristiche diverse sia per la durata del trattamento, sia per le modalità di somministrazione (sono diverse le formulazioni), con vantaggi e svantaggi che vanno considerati da caso a caso. Ciascun farmaco ha controindicazioni assolute e relative e sono ben noti i rischi/benefici di ognuno di essi (tab. 4). In tabella 5 sono riportati i dosaggi dei farmaci per il trattamento dell'epatite cronica/cirrosi da HBV.

IFN e PEG-IFN sono controindicati in pazienti con cirrosi scompensata o malattia autoimmune, in pazienti con grave depressione o psicosi, nelle donne gravide.

Tra i NAs, **entecavir** e **tenofovir** risultano potenti inibitori della replicazione di HBV e sono dotati di un'alta barriera genetica alle resistenze e pertanto vengono indicati quali **farmaci di prima linea** nel trattamento dell'epatite cronica B/cirrosi.

Adefovir, lamivudina e telbivudina hanno indicazione solo se non possono essere impiegati farmaci più potenti con alta barriera genetica alle resistenze. La lamivudina in monoterapia, poco costosa, dà nel tempo altissime percentuali di farmacoresistenza. Adefovir, più costoso e meno efficace di tenofovir, si associa anch'esso ad alte percentuali di farmacoresistenza in corso di terapia. La telbivudina, potente inibitore di HBV, ha una bassa barriera genetica alle resistenze e pertanto il suo impiego in monoterapia si associa ad un'alta incidenza di farmacoresistenza in pazienti con elevati livelli di HBV-DNA al baseline ed in quelli che a 6 mesi dall'inizio della terapia presentano ancora HBV-DNA rilevabile nel siero.

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici randomizzati e controllati della durata di un anno ma risultati a lungo termine (29,30) sono ormai disponibili e provengono dal prolungamento del periodo di osservazione dei trials randomizzati e da studi di coorte.

Dei NAs sono oggi disponibili i dati relativi a terapie anche protratte sino a circa 6 anni con elevatissime percentuali (superiori al 98%) di soppressione della replica virale (HBV-DNA negativo), perdita di HBsAg nel 10% dei casi, ottima tollerabilità e miglioramento della fibrosi nel paziente cirrotico (31,32).

Nelle tabelle 6-7, estratte dalle più recenti linee-guida di terapia dell'epatite cronica B (18), sono riportate le risposte virologiche e biochimiche ottenute ad un anno con i trattamenti disponibili. Nella Tab. 8 sono invece riportati i risultati a 6 anni di trattamento con entecavir e tenofovir.

Ulteriori informazioni relative ai farmaci con indicazione per il trattamento dell'infezione cronica da HBV, per la gestione delle tossicità e per i regimi di rimborsabilità possono essere desunte dalle singole schede tecniche a cui si rimanda.

N. CHI E' CANDIDATO AL TRATTAMENTO: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA.

Dopo aver posto diagnosi di infezione cronica da HBV e dopo aver inquadrato il paziente in una delle fasi in cui si articola la storia naturale dell'infezione, il passo successivo nel percorso diagnostico-terapeutico è stabilire chi è candidato alla terapia sulla base di quelle che sono le evidenze scientifiche più recenti e, principalmente, sulla base delle indicazioni nazionali (33) (fig. 7) ed internazionali (18) riportate nelle linee guida.

La decisione se porre o meno indicazione al trattamento in un paziente mai trattato precedentemente (naive) sulla base delle più recenti linee-guida di trattamento dell'epatite cronica B, sia essa HBeAg-positiva che HBeAg-negativa, deve basarsi principalmente sulla combinazione di tre criteri (18):

- a) Citolisi epatica (livelli sierici di ALT)
- b) Danno istologico epatico
- c) Viremia (livelli sierici di HBV-DNA)

Inoltre, le indicazioni al trattamento possono tenere in conto alcune caratteristiche del paziente quali età, condizioni generali di salute, eventuali comorbidità, familiarità per cirrosi o epatocarcinoma, eventuali manifestazioni extra-epatiche che possono rappresentare fattori di rischio per progressione, etnia asiatica.

Non tutti i pazienti con infezione cronica da HBV vanno trattati, ma vi è oggi consenso (18) nel considerare candidati alla terapia antivirale i pazienti che presentano, indipendentemente dall'essere HBeAg-positivi o HBeAg-negativi:

- HBV-DNA >2.000 UI/ml
- ALT superiore al valore massimo normale
- Malattia necro-infiammatoria epatica di grado moderato-severo e/o fibrosi moderata valutate mediante un sistema di punteggio standardizzato (ad es. Ishak, Metavir).

Indipendentemente dai livelli di ALT, valori di viremia > 2.000 UI/ml insieme alla gravità del quadro istologico epatico rappresentano di per sé un'indicazione al trattamento, specie in pazienti di età > 30 anni o con familiarità per cirrosi-epatocarcinoma.

L'indicazione al trattamento antivirale viene posta in regime ambulatoriale e/o in regime di ricovero ordinario (per pazienti con cirrosi in fase di scompenso). Nei pazienti indirizzati al trattamento antivirale, il follow-up terapeutico sarà effettuato secondo quanto riportato nelle tabelle 9-10.

Effettuata la stadiazione della malattia epatica cronica da HBV, possono essere candidati al trattamento antivirale:

1. Paziente adulto HBeAg positivo, HBV-DNA positivo (> 2.000 UI/mL), con citolisi (ALT> 2 volte v.n.) e/o con danno istologico moderato/severo (HAI e/o Fibrosi).
2. Paziente adulto HBeAg negativo, HBV-DNA positivo (>2.000 UI/mL), con citolisi (ALT> 2 volte v.n.) e/o con danno istologico moderato/severo (HAI e/o Fibrosi)
3. Paziente adulto HBV-DNA positivo (>2.000 UI/mL), con danno istologico moderato/severo (HAI e/o Fibrosi), anche con ALT normale, specie se presenta un fattore di rischio quale l'età > 30 anni o la familiarità per cirrosi-epatocarcinoma
4. Paziente carrier inattivo, con incremento di HBV-DNA >20.000 UI/mL ed aumento di ALT> 2 volte v.n. **può essere indirizzato alla terapia antivirale in regime ambulatoriale.** In tal caso l'esecuzione di biopsia epatica è ininfluente mentre le linee guida indicano l'utilità di eseguire l'esame elastografico con apparecchio Fibroscan.

5. Paziente con cirrosi epatica in fase di compenso HBeAg positivo o HBeAg negativo con positività di HBV-DNA (indipendentemente dal valore assoluto della replica virale): **il paziente può essere indirizzato alla terapia antivirale (in regime ambulatoriale o eventualmente in regime di Day Hospital in presenza di co-morbidità che richiedano una gestione pluri-disciplinare)**
6. Paziente con cirrosi epatica scompensata HBeAg positivo o HBeAg negativo con positività di HBV-DNA (indipendentemente dal valore assoluto della replica virale): **il paziente deve essere urgentemente trattato (in regime di ricovero ordinario o day hospital) e deve essere contemporaneamente valutato per inserimento in lista di trapianto epatico.**
7. Paziente adulto HBeAg positivo cosiddetto immunotollerante (ossia con HBV-DNA > 10⁸ UI/mL, ALT costantemente normale, senza segni di malattia attiva) ma con età > 30 anni e con familiarità per cirrosi/epatocarcinoma: **si può considerare l'esecuzione di biopsia epatica ed eventualmente di terapia antivirale.**

L'indicazione alla biopsia epatica e al trattamento dovrebbero essere considerati separatamente nei seguenti sottogruppi di pazienti:

1) Pazienti in fase di immunotolleranza

Non sono richiesti un'immediata biopsia epatica o l'inizio della terapia qualora:

- età <30 anni
- ALT persistentemente normale
- alti livelli di HBV-DNA
- nessuna evidenza di malattia epatica, familiarità per epatocarcinoma o cirrosi

In tali casi vi è indicazione al follow-up ogni 3-6 mesi degli indici di citolisi epatica e della viremia.

La biopsia epatica e la terapia andrebbero considerate in pazienti di età >30 anni e/o con storia familiare di epatocarcinoma e/o di etnia asiatica.

2) Pazienti HBeAg-negativi, con ALT persistentemente normale (4 volte in un anno ad intervalli di 3 mesi) e HBV-DNA < 2000 UI/ml, senza evidenza di malattia epatica

Non vi è indicazione ad un'immediata biopsia epatica o all'inizio della terapia.

In tale setting clinico vi è indicazione ad effettuare un monitoraggio di ALT trimestralmente e di HBV-DNA ogni 6-12 mesi per almeno 3 anni con controlli clinici periodici **in regime ambulatoriale** ed eventuale ricorso a metodiche non invasive per valutare l'entità della fibrosi epatica quali il Fibroscan.

Dopo tale periodo il paziente può essere considerato definitivamente un portatore cronico inattivo e come tale seguito nel tempo sempre in regime ambulatoriale.

3) Pazienti HBeAg-negativi, con ALT persistentemente normale (determinazioni ogni 3 mesi per almeno un anno) e HBV-DNA tra 2.000 e 20.000 UI/ml, senza evidenza di malattia epatica

Non vi è indicazione ad un'immediata biopsia epatica o all'inizio della terapia.

In tale setting clinico, può essere utile effettuare un monitoraggio di ALT trimestralmente e di HBV-DNA ogni 6-12 mesi per almeno 3 anni. **Il controllo clinico può essere attuato in regime ambulatoriale.** Dopo tale periodo il paziente può essere considerato definitivamente un portatore cronico inattivo e come tale seguito nel tempo.

In tali casi, potrebbe essere utile il ricorso a metodiche non invasive per valutare l'entità della fibrosi epatica quali l'elastografia mediante Fibroscan.

4) Pazienti con evidente epatite cronica attiva

Pazienti sia HBeAg-positivi che HBeAg-negativi con ALT > 2 volte i valori massimi normali e con **HBV-DNA > 20.000 UI/ml** possono iniziare il trattamento **anche senza il ricorso a biopsia epatica**.

Può essere utile in tali casi il ricorso ad **un'indagine non invasiva** (elastografia mediante Fibroscan) per stimare l'entità della fibrosi e per confermare od escludere la presenza di cirrosi.

O. COSA SI INTENDE PER RISPOSTA ALLA TERAPIA

Nel valutare l'efficacia della terapia nel paziente con epatite cronica B/cirrosi bisogna considerare la risposta biochimica, sierologica, virologica ed istologica indotta dal trattamento. Tale valutazione va effettuata in precisi momenti durante e/o dopo la terapia e varia in base al tipo di trattamento prescritto.

In generale, la **risposta biochimica è definita come normalizzazione dei livelli di ALT** e può essere valutata in corso, al termine e dopo la fine della terapia secondo un *timing* che varia al variare del trattamento prescritto, riportato nelle tabelle 9-10. Poiché l'ALT può subire delle fluttuazioni nel tempo, la valutazione di una risposta biochimica sostenuta deve prevedere determinazioni trimestrali di ALT per almeno 1 anno dopo l'interruzione del trattamento. Si è difatti osservato che transitori incrementi di ALT nel corso dei primi 12 mesi dall'interruzione della terapia possono preludere ad una remissione biochimica a lungo termine. Potrebbe in tali casi risultare utile continuare uno stretto monitoraggio di ALT per altri 24 mesi dall'incremento, allo scopo di confermare la remissione biochimica sostenuta.

Per **risposta sierologica per HBeAg**, applicabile ovviamente solo ai pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva, si intende la perdita di HBeAg con sieroconversione ad anti-HBe.

Per **risposta sierologica per HBsAg**, applicabile a tutti i pazienti con epatite cronica HBV-correlata, si intende la perdita di HBsAg con sieroconversione ad anti-HBs.

La **risposta virologica** va invece differenziata in base al trattamento e viene riassunta nelle tabelle 11-12.

Per **risposta istologica** si definisce una riduzione dell'attività necroinfiammatoria (≥ 2 punti del sistema di stadiazione secondo Ishak o HAI), in assenza di peggioramento della fibrosi rispetto a quanto riscontrato prima dell'inizio del trattamento.

Per **risposta completa** si intende la risposta virologica sostenuta dopo interruzione della terapia unitamente alla perdita di HBsAg.

P. FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA

Sono stati individuati alcuni fattori ritenuti predittivi di risposta alla terapia sia con IFN/PEG-IFN sia con NAs (Tab 13-14).

Nel paziente HBeAg-positivo, alcuni fattori sono considerati predittivi di sierconversione ad anti-HBe e/o perdita di HBsAg: un decremento di HBV-DNA al di sotto di 20.000 UI/ml alla 12a settimana di trattamento con PEG-IFN si associa ad una probabilità di sierconversione ad anti-HBe nel 50% dei casi. Analogamente, nel paziente HBeAg-negativo, un decremento di HBV-DNA al di sotto di 20.000 UI/ml alla 12a settimana si associa ad una probabilità del 50% di ottenere una risposta virologica sostenuta.

Q. STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Attualmente sono raccomandati dalle più recenti linee-guida di trattamento dell'epatite cronica B (18) due strategie terapeutiche, sia per i pazienti HBeAg-positivi che HBeAg-negativi:

- **Trattamento di durata limitata con PEG-IFN oppure con un NA**

Tale strategia ha come obiettivo il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta dopo trattamento.

- Il **PEG-IFN**, preferito all'IFN standard per una maggiore maneggevolezza (somministrazione sottocutanea *once weekly*), **prevede un ciclo di 48 settimane** di terapia specie in pazienti HBeAg-positivi che hanno le maggiori probabilità di sierconvertire ad anti-HBe (fattori predittivi di risposta alla terapia).

Ugualmente la terapia con PEG-IFN ha indicazione anche nel paziente HBeAg-negativo, nel quale può offrire la possibilità di ottenere una risposta virologica sostenuta dopo terapia.

L'associazione di PEG-IFN con un NA (lamivudina o telbivudina) non ha mostrato efficacia a lungo termine (mancata risposta virologica sostenuta) oppure è stata gravata da severi effetti collaterali tali da non consentire di raccomandare al momento tali associazioni terapeutiche (18, 34-36).

- Un trattamento con **NA** di durata limitata è da considerare nei pazienti HBeAg-positivi che sierocvertono ad anti-HBe in corso di terapia. Non è quindi possibile stabilire a priori la durata di tale terapia, poiché dipende da quando si ottiene sierocverzione ad anti-HBe e dal periodo di trattamento dopo sierocverzione. E' necessario sottolineare che la sierocverzione può essere un fenomeno reversibile dopo interruzione del trattamento specie in pazienti trattati con farmaci meno potenti ed è pertanto richiesto uno stretto monitoraggio virologico nel tempo.

Nel caso si consideri quindi l'opzione di un trattamento di durata limitata con NA si raccomanda di utilizzare i farmaci più potenti con la più alta barriera alle resistenze in modo da ridurre rapidamente i livelli di viremia alla non determinabilità ed evitare breakthrough viremici e biochimici dovuti a varianti farmacoresistenti.

Ottenuta la sierocverzione, la terapia andrebbe proseguita per altri 12 mesi.

- **Trattamento a lungo termine con NAs**

Tale strategia terapeutica va applicata in pazienti con epatite cronica sia HBeAg-positiva che HBeAg-negativa nei quali non è attesa o non si è ottenuta una risposta virologica sostenuta dopo trattamento con interferone (standard o pegilato) e che richiedono pertanto una terapia prolungata (ad es. pazienti che non ottengono sierocverzione ad anti-HBe, pazienti HBeAg-negativi).

Questa strategia ha indicazione inoltre nei pazienti con cirrosi, indipendentemente dalla presenza di HBeAg o dalla sierocverzione ad anti-HBe in corso di trattamento.

Il trattamento va effettuato con i farmaci più potenti e con la più alta barriera genetica in prima linea, in modo da ottenere e conservare una soppressione della replicazione virale il più a lungo possibile, presupposto per mantenere una remissione virologica nella maggior parte dei pazienti.

Non vi sono ancora dati a supporto di un eventuale trattamento di combinazione con NAs in pazienti mai trattati in precedenza con tali farmaci.

R. COME MONITORARE IL PAZIENTE IN CORSO DI TRATTAMENTO. I RISULTATI ATTESI.

La gestione della terapia antivirale prevede periodiche visite ed indagini necessarie a stabilire lo stato di salute del paziente e l'efficacia e la sicurezza dei farmaci impiegati.

Le tabelle 9-10 e 15 riassumono le indicazioni sulle indagini e sulle visite a cui il paziente va sottoposto in corso di trattamento. La richiesta di indagini e, più in generale delle prestazioni sanitarie, può ovviamente subire a giudizio del medico specialista delle variazioni in corso di trattamento (ad es. anticipo di alcune indagini, visite più ravvicinate, richiesta di ulteriori analiti, etc.).

Il controllo clinico va programmato a scadenze precise ed effettuato come prestazione ambulatoriale, durante la quale il paziente esibirà le indagini laboratoristiche e strumentali richieste e necessarie per stabilire il prosieguo terapeutico.

Sarà cura dello specialista suggerire al paziente di eseguire le indagini laboratoristiche presso gli Ambulatori della Medicina di Laboratorio dell'AOU Federico II, assicurando in tal modo sempre la comparabilità dei dati.

- **Trattamento di durata limitata con PEG-Interferone**

Paziente HBeAg-positivo

La sierconversione sostenuta ad anti-HBe dopo terapia, unitamente alla risposta biochimica e HBV-DNA < 2000 UI/ml, rappresenta l'**outcome desiderato**.

In corso di trattamento la non determinabilità di HBV-DNA (mediante real-time PCR) rappresenta l'**outcome ideale**, essendo associata ad un'alta probabilità di clearance di HBsAg.

Il paziente HBeAg-positivo che sierosverte ad anti-HBe in corso di trattamento con PEG-Interferone richiede un lungo follow-up poiché è possibile la sieroreversione anti-HBe → HBeAg oppure la progressione ad una forma di epatite cronica HBeAg negativa.

In caso di non determinabilità di HBV-DNA, HBsAg andrebbe valutato annualmente dopo sierconversione ad anti-HBe poiché la percentuale di clearance di HBsAg aumenta nel tempo. In caso di clearance di HBsAg, il paziente va testato per anti-HBs.

I pazienti che ottengono rapide riduzioni di HBV-DNA e/o dei livelli di HBsAg al 3° o 6° mese di terapia hanno maggiori probabilità di risposta. Di contro, i pazienti che non raggiungono livelli di HBV-DNA < 20000 UI/ml o una riduzione dei livelli di HBsAg al 3° mese hanno una bassa probabilità di ottenere sier conversione ad anti-HBe. **In tali casi potrebbe essere considerata la possibilità di interrompere la terapia con PEG-Interferone.**

Paziente HBeAg-negativo

Una risposta virologica dopo terapia con HBV-DNA < 2000 UI/ml è di solito associata con una remissione della malattia epatica. La persistente non determinabilità di HBV-DNA (mediante PCR real time) rappresenta la **risposta virologica ideale** a cui si associa una più alta probabilità di clearance di HBsAg nel lungo termine. In caso di HBV-DNA persistentemente non determinabile, la determinazione di HBsAg va effettuata annualmente. In caso di negatività di HBsAg è utile eseguire la determinazione di anti-HBs.

Nei pazienti che ottengono una risposta virologica sostenuta dopo terapia è indicato un follow-up a lungo termine poiché vi è il rischio, che peraltro si riduce nel tempo, di riattivazione della malattia epatica.

Specie in pazienti con genotipo D, qualora non venga ottenuta una riduzione dei livelli sierici di HBsAg ed un declino $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml nei livelli di HBV-DNA al 3° mese di terapia, è altamente improbabile che si ottenga una risposta alla terapia ed **in tali casi andrebbe considerata la sospensione della terapia.**

- **Trattamento di durata limitata con NAs in pazienti HBeAg-positivi**

L'obiettivo di un trattamento con NAs di durata limitata è la sier conversione sostenuta ad anti-HBe, con livelli di HBV-DNA < 2000 UI/ml o anche con clearance di HBsAg. HBeAg ed anti-HBe vanno effettuati ogni 6 mesi ed HBV-DNA ogni 3-6 mesi in corso di trattamento. La non determinabilità di HBV-DNA e la sier conversione ad anti-HBe si associano alle risposte biochimiche e istologiche. Alcuni studi hanno evidenziato che la terapia con NA può essere interrotta 12 mesi dopo la sier conversione ad anti-HBe. Tuttavia una percentuale di pazienti può richiedere un nuovo trattamento per ricomparsa di replicazione virale. In alcuni pazienti, specie in quelli con severa fibrosi o cirrosi, **il trattamento potrebbe essere continuato sino alla clearance di HBsAg, indipendentemente dalla comparsa di anti-HBs.**

Dopo la sier conversione ad anti-HBe, HBsAg va effettuato annualmente anche se le probabilità di clearance risultano remote.

- **Trattamento di durata a lungo termine con NAs**

La non determinabilità di HBV-DNA in corso di terapia con NAs è elemento indispensabile per prevenire la comparsa di resistenze, sicché le determinazioni seriate di HBV-DNA sono necessarie in corso di trattamento al fine di valutare l'efficacia terapeutica ed eventualmente rilevare precocemente la comparsa di ceppi virali resistenti prima di un flare epatico. HBV-DNA va praticato a 3 mesi dall'inizio della terapia e successivamente ogni 3-6 mesi (ad intervalli stabiliti in base al farmaco impiegato).

Durante il trattamento con NAs particolare attenzione va posta nel monitoraggio della funzionalità renale dal momento che tutti gli analoghi sono eliminati per via renale. Nei pazienti trattati con NAs e che di base non presentano fattori di rischio per danno renale, il calendario di esami avrà una cadenza trimestrale durante il I anno di trattamento; dal II anno in poi gli esami vanno ripetuti a cadenza semestrale. Nei pazienti che invece hanno fattori di rischio, quali cirrosi scompensata, clearance creatinina < 60 ml/m pre-terapia, ipertensione arteriosa in labile controllo, diabete mellito non compensato, glomerulonefrite attiva, assunzione di farmaci nefrotossici, o paziente sottoposto a trapianto di organo, il monitoraggio è mensile nei primi 3 mesi di terapia, poi trimestrale (dal 4° mese al 12° mese), per poi diventare semestrale dal II anno di terapia. Nei pazienti con alterazioni degli indici di funzionalità renale è necessario eseguire la determinazione della clearance della creatinina: se la clearance scende al di sotto di 50 ml è necessario un aggiustamento posologico della dose del NA; se la clearance è al di sotto di 30 ml andrebbe ridotto il dosaggio del NA o il suo intervallo di somministrazione (tab. 16).

Particolare attenzione va posta anche nel valutare la presenza di disturbi compatibili con acidosi lattica ed effettuare il dosaggio di tale analita. Riduzione nella densità minerale ossea sono stati riportati, sebbene raramente, in pazienti che assumono tenofovir. Sono in corso studi per la valutazione della densitometria ossea in pazienti con epatite cronica B in trattamento con tenofovir. Sono in corso studi per il monitoraggio a lungo termine degli eventuali effetti di carcinogenesi in pazienti con epatite cronica B in trattamento con entecavir.

- **Trattamento di pazienti con grave malattia epatica**

- **Pazienti con diagnosi di cirrosi.** In pazienti con malattia ben compensata il trattamento con PEG-IFN può dare risultati analoghi a quelli ottenuti in pazienti con epatite cronica. In caso venga scelta una terapia con NAs, è auspicabile prescrivere tenofovir o entecavir sia per la loro efficacia che per il bassissimo rischio di resistenza. L'impiego di lamivudina in tale tipologia di pazienti andrebbe riservata solo ai casi in cui non sia disponibile o risulti inappropriato l'impiego di un agente antivirale alternativo ad alta barriera genetica.

Il monitoraggio di HBV-DNA deve essere ravvicinato, almeno ogni 3 mesi per il primo anno e finché non si raggiunga la non determinabilità di HBV-DNA poiché può verificarsi un'esacerbazione dell'epatite in corso di trattamento. Per tale motivo la terapia dovrebbe avere durata illimitata. E' noto difatti che la prolungata soppressione della replicazione virale si accompagna ad una stabilizzazione della malattia epatica e ad una riduzione del rischio di progressione verso una fase di scompenso. Poiché i dati della letteratura indicano chiaramente che la terapia non riduce del tutto il rischio di sviluppo di epatocarcinoma, è necessario un attento monitoraggio per evidenziare precocemente eventuali lesioni con la determinazione periodica (ogni 3 – max 6 mesi) dell'ecografia epatica (fig.9).

La terapia andrebbe continuata indefinitamente sebbene dopo almeno 12 mesi di terapia consolidata, il trattamento potrebbe essere interrotto in pazienti che sierocvertono da HBeAg ad anti-HBe o, nell'eventualità di clearance di HBsAg e sierocverzione ad anti-HBs. In pazienti HBeAg-negativi, un obiettivo potrebbe essere la clearance di HBsAg con sierocverzione ad anti-HBs.

- **Pazienti con diagnosi di cirrosi scompensata.** Le linee guida internazionali sottolineano l'importanza di trattare pazienti in tale condizione clinica solo presso centri specializzati nella cura del fegato, sia per la complessità della scelta della terapia antivirale sia per la gestione della patologia, ivi incluso l'indicazione al trapianto epatico e la sorveglianza per la comparsa di epatocarcinoma.

In tali pazienti la terapia è prioritaria, indipendentemente dalla presenza o meno di replicazione virale. La terapia con PEG-IFN è ovviamente controindicata ed i pazienti andrebbero trattati con tenofovir o entecavir (quest'ultima molecola va prescritta al dosaggio

di 1 mg/die). In pazienti con un MELD score > 20 può aumentare il rischio di acidosi lattica, specie se trattati con entecavir. In caso di clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min, il dosaggio dei NAs va modificato (tab. 16).

In alcuni pazienti, anche se lentamente, si può osservare un miglioramento clinico nell'arco di 3-6 mesi, tanto da evitare il ricorso al trapianto epatico. La terapia va poi proseguita indefinitamente. Il rischio di sviluppo di epatocarcinoma, seppur ridotto, rimane comunque elevato ed è quindi necessario uno stretto monitoraggio a lungo termine.

In caso di ricorso a trapianto epatico la terapia va proseguita al fine di prevenire la reinfezione dell'organo trapiantato.

- **Prevenzione della recidiva di epatite B dopo trapianto epatico.** La terapia con NAs ad alta barriera genetica è fortemente raccomandata e va prescritta al più presto possibile per tutti i pazienti HBsAg-positivi da sottoporre a trapianto epatico per insufficienza epatica e/o epatocarcinoma, al fine di assicurare il livello più basso possibile di replicazione virale prima del trapianto. Da anni sono in uso le immunoglobuline iperimmuni anti-HBV (HBIG) per prevenire la recidiva di infezione su fegato trapiantato. Sono stati effettuati studi di associazione di NAs (lamivudina, adefovir) + HBIG con ottimi risultati in termini di efficacia e sono in corso studi di monoterapia con entecavir o di associazione tenofovir+emtricitabina. Dopo trapianto è necessario uno stretto monitoraggio per valutare la funzionalità renale ed individuare precocemente eventuale nefrotossicità, in considerazione del fatto che i farmaci impiegati per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato sono potenzialmente nefrotossici.

S. LA GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO

E' necessario innanzitutto valutare se il paziente ha una non-risposta primaria, una risposta virologica parziale oppure un breakthrough virologico ed analizzarne le cause potenziali.

La non-risposta primaria è un evento raramente osservabile con la maggior parte dei NAs in pazienti aderenti al trattamento, specie se in terapia con entecavir o tenofovir. In tal caso una genotipizzazione di HBV per l'identificazione di possibili mutazioni di farmacoresistenza può essere un utile ausilio nella gestione del paziente e può guidare nella scelta del sequenziamento farmacologico necessario come terapia di salvataggio.

Una non-risposta primaria è stata osservata in pazienti in trattamento con adefovir (10-20%) a causa di una modesta efficacia antivirale. In tali casi è raccomandato un rapido switch ad entecavir o tenofovir.

Una risposta virologica parziale è osservabile con tutti i NAs, specie in pazienti non aderenti al trattamento. Se il paziente è trattato con lamivudina o telbivudina con risposta virologica parziale a 24 settimane oppure con adefovir e risposta virologica parziale a 48 settimane (le

resistenze compaiono più tardivamente in corso di trattamento con questa molecola), vi è indicazione alla sostituzione con un più potente farmaco (entecavir, tenofovir) preferibilmente senza cross-resistenza (tab. 17).

Il problema della gestione del paziente con risposta virologica parziale a 48 settimane è più complesso nel caso il fenomeno si sia verificato in corso di terapia con entecavir o tenofovir poiché non vi sono al momento raccomandazioni precise. Qualora si osservi un progressivo se pur lento declino dei livelli di HBV-DNA, può essere continuato il trattamento con lo stesso farmaco, sia esso entecavir o tenofovir, in considerazione del basso rischio di emergenza di farmacoresistenza e dell'incremento nel tempo delle percentuali di risposta virologica.

Il breakthrough virologico in pazienti aderenti al trattamento è ascrivibile alla comparsa di varianti farmacoresistenti ed è utile la genotipizzazione di HBV per l'identificazione di mutazioni di farmaco resistenza. La genotipizzazione non è considerata indispensabile in pazienti in terapia di prima linea con lamivudina o telbivudina.

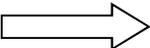
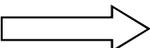
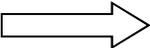
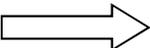
In Fig. 8 sono riportate le incidenze di farmacoresistenza sino a 5 anni di trattamento dei 5 NAs impiegati in monoterapia. In considerazione delle bassissime percentuali osservate per entecavir e l'assenza di mutazioni conferenti farmacoresistenza a tenofovir a 5 anni è possibile ascrivere ad una scarsa aderenza un eventuale breakthrough virologico in pazienti naive trattati con tali molecole.

Il rischio di comparsa di varianti farmacoresistenti è associato ad alti livelli di HBV-DNA al baseline, ad un lento declino di HBV-DNA in corso di terapia e ad un precedente sub ottimale trattamento con NA.

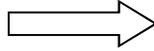
La terapia di salvataggio è necessaria per prevenire un breakthrough biochimico (flare epatitico) ed è quindi necessario effettuare nel più breve tempo possibile il profilo di farmacoresistenza.

Un'appropriata terapia di salvataggio (rescue therapy) va instaurata impiegando il più potente agente antivirale disponibile e che non presenta resistenza crociata, al fine di minimizzare il rischio di comparsa di varianti multi-farmacoresistenti (tab. 17)

E' possibile schematizzare come segue l'approccio terapeutico raccomandato (18) nella gestione della farmacoresistenza ai farmaci anti-HBV.

Resistenza a lamivudina		Switch a tenofovir (switch ad adefovir soltanto se tenofovir non disponibile).
Resistenza ad adefovir		Switch a tenofovir o entecavir in paziente naive ai NAs prima di adefovir. Switch a tenofovir con aggiunta di un analogo Nucleotidico o Nucleosidico (telbivudina o entecavir) nel caso di paziente trattato con adefovir per una precedente resistenza a lamivudina.
Resistenza a telbivudina		Switch o aggiunta di tenofovir (adefovir se tenofovir non disponibile)
Resistenza ad entecavir		Switch o aggiunta di tenofovir (adefovir se tenofovir non disponibile)

Resistenza a tenofovir



Sinora non sono stati descritti casi di resistenza a tenofovir in oltre 5 anni di osservazione. Qualora si verificasse un'evenienza del genere, è plausibile ricorrere ad altri analoghi e precisamente nel paziente mai trattato con lamivudina switch ad entecavir; nel paziente già resistente a lamivudina continuare il tenofovir ed aggiungere entecavir.

T. TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE CRONICA DA HBV IN GRUPPI SPECIALI DI PAZIENTI

- **Gestione dell'infezione da HBV nel paziente da sottoporre a trattamento con farmaci immunosoppressori.**

Nella pratica medica un numero sempre crescente di pazienti necessita di terapie immunosoppressive, compresi i cosiddetti farmaci biologici: la maggior parte dei pazienti candidati a terapie immunosoppressive sono osservati in ambito oncologico, immunologico, ematologico, dermatologico, reumatologico, gastroenterologico e nefrologico (37).

La condizione di immunosoppressione iatrogena può influenzare negativamente la replica del virus epatitico B (HBV), sia determinando il brusco incremento della viremia in un paziente HBsAg positivo (fenomeno cosiddetto di **riacutizzazione**) sia determinando la ricomparsa di HBsAg nel sangue di un paziente fino a quel momento HBsAg negativo ed anti-HBs e/o anti-HBc positivo (fenomeno cosiddetto di **riattivazione di infezione B occulta**). Entrambi i fenomeni si possono manifestare clinicamente con quadri polimorfi che variano da forme asintomatiche-anitteriche (in cui la replica virale viene svelata solo dai dati biochimici e virologici) a forme francamente sintomatiche, tipo epatite "acuta, epatite fulminante (ad esito anche letale) o progressione di una epatite cronica B verso lo scompenso.

Mentre il rischio dei fenomeni di riacutizzazione nei pazienti con infezione nota da HBV sottoposti a terapie immunosoppressive è ben conosciuto già da tempo, il fenomeno della riattivazione di infezione occulta B (OBI) sta emergendo lentamente negli ultimi anni, favorito anche dall'impiego di farmaci sempre più potenti sotto il profilo dell'immunosoppressione (specie i farmaci biologici).

Ricordiamo che si definisce infezione B occulta (OBI) quella caratterizzata dalla presenza di marcatori sierologici di pregressa esposizione al virus B (positività per anti-HBc da solo o associato ad anti-HBs), assenza di HBsAg, transaminasi persistentemente normali, assenza di danno epatico, HBV-DNA negativo nel sangue (o presente in bassissima carica) ma con tracce di HBV-DNA nel tessuto epatico. Data la difficoltà di poter avere una conferma biotica della presenza di DNA virale nel fegato, i soggetti HBsAg negativi, anti-HBc positivi (con o senza anti-HBs), HBV-DNA negativi nel sangue sono tutti considerati come potenziali casi di OBI, mentre i soggetti HBsAg negativi, anti-HBc positivi, HBV-DNA positivi (bassa replica) nel sangue sono chiari casi di OBI.

Protocollo operativo

- A) **Inquadramento del paziente candidato ad immunosoppressione**

- Prima di iniziare qualsivoglia trattamento immunosoppressivo, il paziente candidato deve essere screenato per i marcatori di infezione da HBV ed esattamente: HBsAg anti-HBs, anti-HBc
- Al paziente **negativo per tutti i marcatori di HBV la vaccinazione contro l'epatite B è fortemente raccomandata dalle linee guida**
- Il paziente risultato HBsAg positivo, previa consulenza infettivologica, deve essere sottoposto a determinazione di: 1) HBV-DNA (PCR), 2) HBeAg ed anti-HBe, 3) marcatori di infezione da HDV (anti-HD IgM ed IgG), 4) deve completare il percorso diagnostico (esami di funzionalità epatica, diagnostica strumentale e/o biopsia epatica) per l'inquadramento della fase di infezione da HBV. A tale paziente viene oggi **fortemente raccomandata** la terapia antivirale
- Il paziente HBsAg negativo, ma anti-HBc positivo (con o senza anti-HBs) deve essere considerato un potenziale OBI e testato per HBV-DNA.

B) Scelta del trattamento antivirale

Considerato che la grande maggioranza dei suddetti candidati a terapia immunosoppressiva presenta di base controindicazioni (assolute o relative) alla terapia con PEG-IFN, i farmaci di prima scelta sono rappresentati dai NA, indipendentemente dalla patologia concomitante (oncologica, ematologica, reumatologica, gastroenterologica, dermatologica, nefrologica, trapianto di organo solido). Nell'ambito dei NA le linee guida indicano chiaramente di scegliere **farmaci ad elevata potenza e basso rischio di resistenza**, quali Entecavir e Tenofovir (la Telbivudina potrebbe essere utilizzata solo in particolari situazioni e comunque in pazienti con viremie inferiori a 2.000.000 UI/ml).

La posologia dei NA potrebbe essere adattata alla co-morbidity presenti (specie se renali).

La somministrazione del NA deve possibilmente precedere l'inizio della terapia immunosoppressiva o perlomeno iniziare in sua concomitanza, deve proseguire per tutta la durata della terapia immunosoppressiva e può prolungarsi fino a 18 mesi dopo il completamento della terapia.

- Il Paziente HBsAg positivo candidato a terapia immunosoppressiva che presenta indicatori virologici, biochimici e/o istologici al trattamento deve essere trattato sulla base di quanto riportato in precedenza per i pazienti non immunosoppressi.

Di seguito si riportano le raccomandazioni per i soggetti che non presentano requisiti per il trattamento, ma per i quali la somministrazione di antivirali viene effettuata a scopo profilattico.

In considerazione della malattia di base, delle condizioni complessive del soggetto, del tipo di terapia, etc. (vedi tab. 18) si configurano pazienti ad alto rischio di riattivazione e pazienti a medio-basso rischio di riattivazione.

- 1) Paziente candidato a terapia immunosoppressiva ma a rischio non alto di riattivazione

- Paziente HBsAg positivo: **deve essere trattato con NAs prima della terapia immunosoppressiva e almeno per 12-18 mesi dopo completamento della stessa.** La scelta del NA deve tenere in considerazione il livello di viremia, la durata del regime immunosoppressivo, il chemioterapico utilizzato e nello specifico:
 - **Lamivudina**, proponibile solo per pazienti con livelli di viremia (HBV-DNA) inferiori a 2.000 UI/ml in caso di regime immunosoppressivo di breve durata;
- **Entecavir o Tenofovir**, indicati nei pazienti con livelli di viremia (HBV-DNA) superiori a 2.000 UI/ml ed in caso di regime immunosoppressivo di lunga durata o ripetuti cicli o regimi particolarmente aggressivi.
- Paziente HBsAg positivo se candidato a trapianto di organo, midollo, terapie immunosoppressive ad alto rischio (vedere tabella 2) **deve essere trattato con NA preferibilmente iniziando 2-4 settimane prima dell'immunosoppressione.** In caso di durata limitata (12 mesi) di terapia immunosoppressiva si può considerare la lamivudina; negli altri casi sono preferibili entecavir e tenofovir.
- Paziente carrier inattivo candidato a protocolli di immunosoppressione non considerati aggressivi può anche essere o monitorato molto attentamente (con determinazione di HBV-DNA) per la replica virale, o profilassato. (anche se le linee guida internazionali suggeriscono sempre il trattamento antivirale).
- Paziente con sicura OBI: va considerato come il paziente HBsAg positivo.
- Paziente con potenziale OBI (salvo i casi sotto indicati): monitorare strettamente i valori di ALT , HBV- DNA con metodiche PCR molto sensibili, HBsAg; in caso di riattivazione **trattare subito con NA prima del rialzo di ALT.** La frequenza di monitoraggio può variare da 1 a 3 mesi a seconda del regime di immunosoppressione e delle comorbidità del paziente.

2) Paziente onco-ematologico candidato a terapie immunosoppressive aggressive (fludarabina, schemi combinati, induzione nella leucemia acuta, anticorpi monoclonali), trapianto di midollo osseo e/o cellule staminali e paziente ad alto rischio di riattivazione

Il rischio di riacutizzazione e riattivazione è aumentato dall'uso di anticorpi monoclonali (specie antiCD20, antiCD52) anche in pazienti trattati con lamivudina.

- Paziente con epatite cronica B: **terapia con NA di durata indefinita**, almeno fino a 12 mesi dopo la scomparsa di HBsAg
- Paziente carrier inattivo di HBsAg: **terapia con NA** prolungata (è ancora dibattuta l'esatta durata) almeno fino a 12-18 mesi dopo la fine della terapia immunosoppressiva; dopo, in caso di interruzione del NA, monitoraggio della replica virale per riprendere tempestivamente il NA in caso di aumento di HBV-DNA
- Paziente con potenziale OBI: **profilassi con NA (secondo le note AIFA: lamivudina) almeno fino a 12-18 mesi dopo la fine della terapia immunosoppressiva.**

- **Gestione dell'infezione da HBV nel paziente da sottoporre a dialisi e/o trapianto di organo solido (rene, cuore, polmone)**

- Paziente con epatite cronica B: **terapia antivirale** (PEG-IFN controindicato nel trapianto)
- Paziente carrier inattivo di HBsAg: non indicazione alla terapia ma stretta sorveglianza della carica virale
- Paziente con potenziale OBI: non indicazione alla terapia ma stretta sorveglianza del paziente

In Tab. 16 sono riportate le posologie dei NAs in relazione alla funzione renale

Tabella 18. Fattori di rischio per riacutizzazione e/o riattivazione di HBV nel paziente sottoposto a terapie immunosoppressive

Fattori di rischio legati al paziente	Fattori di rischio legati alla terapia
Età Giovane	Durata del trattamento
Sesso Maschile	Ripetuti cicli di terapia
Livelli ALT pre-terapia superiori alla norma	Farmaci immunosoppressori particolarmente potenti: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (anti CD 20) • Alemtuzumab (anti CD 52) • Infliximab (anti TNFα) • Methotrexate • Steroidi ad alte dosi
Livelli di HBV-DNA pre- terapia	
HBeAg positività pre-terapia	

Monitoraggio del trattamento antivirale

Una volta iniziata la terapia antivirale è necessario monitorare il paziente almeno ogni 3 mesi per ALT e HBV-DNA, con studio di resistenza in caso di rebound.

- **Gestione dell'infezione da HBV nella gravida**

Nel corso del primo trimestre di gravidanza va sempre effettuata la ricerca di HBsAg.

In caso di negatività di HBsAg e di negatività di anti-HBs e anti-HBc, considerare la vaccinazione solo nei soggetti a rischio (ad esempio *sex workers*, etc.).

In caso di positività per HBsAg occorre stabilire l'attività della malattia e quindi l'indicazione al trattamento, impiegando lo stesso percorso diagnostico-terapeutico, evitando il ricorso alla biopsia epatica.

In caso di malattia attiva, specie se avanzata, può essere considerato il trattamento con farmaci di classe B (tenofovir o telbivudina - preferibilmente tenofovir che mostra una barriera genetica maggiore di telbivudina. Inoltre dati provenienti da donne in gravidanza esposte a tenofovir non indicherebbero malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a tenofovir).

In caso di malattia inattiva va valutata la viremia alla settimana 26-28 di gestazione. In caso di viremia $\geq 10^6$ copie/mL va considerata una profilassi per prevenire la trasmissione perinatale ed intra-uterina, preferibilmente con telbivudina o tenofovir iniziata alla settimana 28-30 di gestazione.

Per tutte le gravide HBsAg positive è necessaria una sorveglianza clinico-laboratoristica post-parto per eventuali *flare* di transaminasi e scompensi della malattia.

Per tutti i neonati da madri HBsAg positive è obbligatoria la somministrazione alla nascita di immunoglobuline specifiche e vaccino.

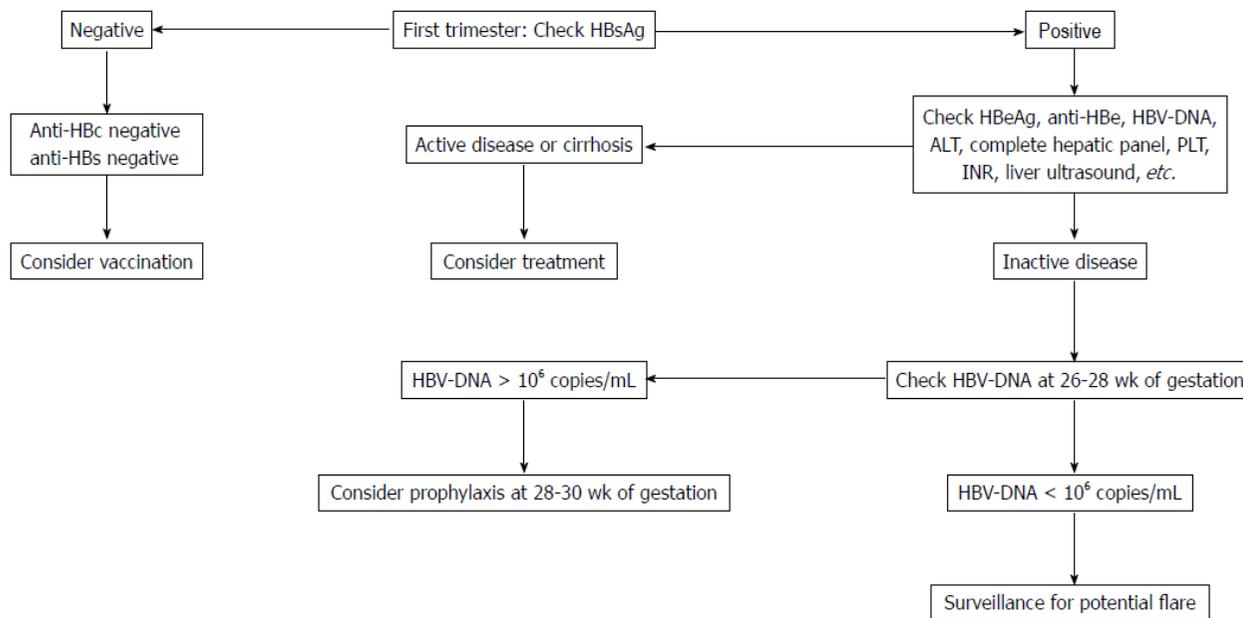


Fig. 9. Algoritmo diagnostico nella gravida (38).

Si sottolinea che in corso di gravidanza la terapia con PEG-IFN è controindicata, mentre per entecavir ancora non sono disponibili dati sulla sicurezza del farmaco in tale contesto.

- **Gestione dell'infezione cronica da HBV nel paziente HIV-positivo**

Per la gestione del paziente con infezione HIV/HBV si rimanda alle Linee-guida ministeriali per il trattamento antiretrovirale emanate nel luglio 2012, ove è riportato un ampio capitolo relativo a tale condizione.

- **Gestione dell'infezione cronica da HBV nel paziente coinfecto da HDV**

Il virus epatitico D (HDV) è un virus cosiddetto "difettivo" o satellite che richiede la presenza di HBV per la sua replicazione. L'epatite D può essere acquisita con due distinte modalità: la cosiddetta "coinfezione" quando un soggetto non immune verso HBV contrae contemporaneamente HBV e HDV e la cosiddetta "superinfezione" quando un soggetto già portatore di HBV contrae successivamente HDV. Sotto il profilo epidemiologico la distribuzione di HDV è in genere parallela, ma non completamente sovrapponibile, a quella di HBV; tuttavia negli ultimi anni si è registrata una diminuzione dei casi di epatite D acuta e cronica in Italia ed alcuni paesi del mondo, dovuta a molteplici fattori, in primis la campagna di vaccinazione anti-epatite B, il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, etc.. In Italia ad es. la prevalenza di epatite D nei portatori di HBV è diminuita dal 23% da fine anni 70 all'8% circa alla fine degli anni '90. Attualmente i soggetti maggiormente a rischio di infezione da HDV sono i tossicodipendenti ed i conviventi di portatori di HDV.

Il virus D in genere provoca casi di epatite acuta a decorso più severo rispetto all'epatite acuta da solo HBV nonché può determinare casi di epatite a decorso fulminante specie in caso di superinfezione di un portatore di HBV. Inoltre la superinfezione da virus D nel soggetto cronicamente infettato da HBV determina una percentuale di cronicizzazione molto più elevata rispetto alla coinfezione che raggiunge valori del 70-90% dei casi.

L'epatite D evolve generalmente attraverso 3 distinte fasi: una prima fase detta "precoce" in cui l'attiva replica di HDV si associa a soppressione della replica di HBV (quindi i pazienti sono HBsAg positivi, HBV-DNA negativi, HDV-RNA positivi); una seconda fase detta "moderatamente attiva" in cui la replica di HDV inizia a rallentare e riprende la replica di HBV (quindi i pazienti ridiventano HBV-DNA positivi) e l'ultima fase detta "tardiva" in cui HBV e HDV replicano attivamente insieme oppure cessano insieme di replicare. Nel caso di attiva replica di entrambi i virus la progressione verso cirrosi ed HCC aumenta rispettivamente di 2 e 3 volte; nel caso in cui si verifica la perdita di replica di entrambi i virus la malattia va incontro a remissione completa.

La diagnosi di epatite D si basa fondamentalmente sulla determinazione di HDV-RNA (con metodica PCR) ed anticorpi specifici anti-HD della classe IgM ed IgG. Gli anticorpi anti-HD, nella maggioranza dei casi, persistono per mesi o anni a titoli elevati ($\geq 1:10.000$), associandosi ad infettività del

paziente ed evolutività della malattia epatica. Nei casi in cui gli anti-HD IgM scompaiono dopo 60-100 giorni e persistono solo anti-HD IgG (Ab totali) a basso titolo, la malattia tende a non evolvere o spegnersi.

Nel caso di epatite acuta da infezione HBV/HDV il paziente risulterà HBsAg positivo, anti-HBc IgM positivo (ad alto titolo), HDV-RNA positivo, anti-HD IgM positivo e/o anti-HD totali positivo.

Nel caso di epatite acuta da superinfezione da HDV (in soggetto già portatore di HBV) il paziente risulterà HBsAg positivo, anti-HBc IgM negativo, anti-HD IgM positivo o anti-HD totali positivi ad alto titolo ($\geq 1:10.000$), HDV-RNA positivo.

Nell'epatite cronica e cirrosi da HDV il paziente risulterà HBsAg positivo (con eventuale positività di HBV-DNA), anti-HD positivo, HDV-RNA positivo.

Secondo le più recenti linee-guida (18), la terapia *gold standard* per l'epatite cronica da HDV è rappresentata dal PEG-IFN. Tuttavia, secondo la normativa vigente in Italia (AIFA -Ministero della Salute) solo gli interferoni alfa non peghilati sono indicati e prescrivibili per la terapia della epatite cronica B-Delta (monoterapia). La dose ottimale è di 9 milioni di unità tre volte la settimana; dopo 1 anno di terapia si osserva la normalizzazione delle transaminasi e la scomparsa di HDV-RNA nel 40-70% dei pazienti trattati; tuttavia, dopo la sospensione della terapia, nel 60-95% dei pazienti che avevano risposto ricompare HDV-RNA e nel 50% si osserva l'aumento delle transaminasi, è opportuno prolungare la terapia oltre 1 anno. Ancora oggi la durata ottimale della terapia non è stata ancora ben definita.

Poiché la risposta all'IFN α può comparire anche tardivamente nel corso del trattamento, ad es. 10 mesi dopo l'inizio, la terapia deve durare almeno 1 anno prima di definire il paziente *non responder*. **Nei soggetti che rispondono potrebbe essere opportuno continuare la terapia per periodi prolungati ad alte dosi** oppure adattando la dose alla tolleranza individuale. La durata ottimale del trattamento non è al momento ben definita. Circa il 25-40% dei pazienti presenta una risposta virologica sostenuta con scomparsa di HDV-RNA dopo completamento della terapia, con regressione anche di fibrosi avanzata/cirrosi ed aumento della sopravvivenza ed in alcuni casi anche con scomparsa di HBsAg con sieroconversione ad anti-HBs. Le migliori risposte si ottengono nei pazienti con malattia recente e per questo motivo è opportuno iniziare il trattamento quanto più precocemente possibile anche in considerazione della rapida progressione di questo tipo di epatite verso la cirrosi epatica. Non è però al momento ben definito quanto a lungo i pazienti necessitano di essere HDV-RNA negativi dopo sospensione del trattamento prima di ottenere una risposta virologica sostenuta.

L'efficacia della terapia può essere valutata dopo 3 – 6 mesi di trattamento determinando HDV-RNA. Nei soggetti che hanno risposto alla terapia è opportuno ripetere i marcatori virologici ogni 6 – 12 mesi.

La terapia con NA non ha un impatto diretto sulla replica di HDV; tuttavia possono essere presi in considerazione in alcuni pazienti HBsAg positivi, anti-HD positivi che presentano attiva replicazione di HBV con livelli di HBV-DNA >2000 UI/ml persistenti o fluttuanti.

- **Gestione dell'infezione da HBV nel paziente coinfecto da HCV**

Nell'Europa meridionale, in USA ed in Giappone è stata segnalata in una percentuale di pazienti — variabile nei diversi studi dal 12% fino al 40% — la presenza di marcatori sia del virus epatitico C (HCV) che di HBV. Secondo nostri studi, in Campania circa il 21% dei pazienti con epatite cronica B è anti-HCV positivo.

I due virus possono replicare all'interno dello stesso epatocita senza interferire fra di loro; la presenza di marcatori di infezione per i due virus viene ritenuta come un fattore prognostico sfavorevole, in quanto sembra associata ad un maggior danno epatico (epatite cronica attiva o cirrosi) sia nei pazienti senza marcatori di replicazione del virus B (HBsAg positivi, anti-HBe positivi, HBV-DNA negativi) che in quelli con attiva moltiplicazione virale (HBsAg positivi, HBeAg positivi), ad una evoluzione verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma più frequente rispetto a quanto osservato nei casi di infezione con uno solo dei virus. Per tale motivo, la terapia dei pazienti con epatite cronica e presenza di marcatori di duplice infezione virale (HBV e HCV) ha sempre costituito uno dei problemi più delicati, per il quale purtroppo non esistono indicazioni ben precise. Nel passato è stato suggerito che tali pazienti potessero beneficiare del trattamento con IFN α standard (monoterapia) a pieno dosaggio al fine di ridurre la citolisi e rallentare la progressione del danno epatico, dovuto alla duplice infezione virale, verso la cirrosi epatica ed il carcinoma primitivo del fegato.

Nel paziente HBV-HCV infetto è necessario monitorare i livelli di replica sia di HBV (vedere paragrafo relativo) che di HCV (eseguendo HCV-RNA qualitativo, quantitativo e HCV genotipo) al fine di stabilire quale sia il virus più attivamente replicante e quindi responsabile del danno patogenetico.

In una larga percentuale di pazienti i livelli di HBV DNA sono fluttuanti (molto bassi o spesso negativi) e HCV è attivamente replicante; pertanto tali pazienti dovrebbero essere trattati per l'epatite cronica C con PEG-IFN + ribavirina (dosaggi di ribavirina e durata di terapia antivirale stabiliti in base al genotipo di HCV). Le percentuali di risposta virologica nel paziente HBV-HCV infetto sono sovrapponibili a quelle osservate nel paziente HCV monoinfetto. Tuttavia esiste un rischio potenziale che durante la terapia o dopo la scomparsa di HCV-RNA, HBV inizi a replicare: quindi è necessario monitorare periodicamente i livelli di HBV-DNA ed in caso di ricomparsa di replica di HBV iniziare terapia con NAs.

Nel caso in cui l'epatite cronica è correlata alla replica solo di HBV (quindi HCV-RNA assente) il paziente dovrebbe essere trattato per l'epatite cronica B (18).

- **Gestione del paziente con epatite acuta B**

L'epatite acuta B guarisce spontaneamente in oltre il 95% degli adulti con scomparsa di HBsAg e comparsa di anti-HBs (sieroconversione).

Tuttavia in alcuni casi l'epatite acuta B può presentare un decorso severo o addirittura fulminante, per cui diventa necessaria una valutazione presso il Centro trapianti. Pur se supportato da un numero esiguo di reports, può essere utile il ricorso a terapia antivirale con NAs. La maggior parte dei lavori pubblicati si basa sull'impiego di lamivudina, ma le linee guida **suggerirebbero**, in analogia alla terapia della epatite cronica B, anche entecavir e tenofovir. La durata della terapia antivirale non è ancora ben definita: tuttavia si suggerisce di proseguirla fino a 3 mesi dopo siero conversione ad anti-HBs o fino a 12 mesi dopo sieroconversione HBeAg ad anti-HBe se non si ottiene la scomparsa di HBsAg.

Nei casi dubbi fra epatite acuta B severa o riacutizzazione di una epatite cronica B può essere utile il ricorso a terapia con NAs (18).

- **Gestione dell'infezione cronica da HBV nel paziente dializzato/trapiantato renale**

Tutti i pazienti con insufficienza renale afferenti alla dialisi devono essere screenati per HBsAg e, sebbene in tale tipologia di pazienti la risposta al vaccino può non essere ottimale, vi è indicazione a vaccinare i soggetti risultati HBV-sieronegativi.

- Paziente con epatite cronica B o cirrosi epatica da HBV: **terapia antivirale con PEG-IFN o con NAs** (PEG-IFN controindicato nel trapiantato poiché aumenta il rischio di rigetto). In caso di insufficienza renale i NAs vanno impiegati con cautela ed i dosaggi adattati al grado di insufficienza. Sono indispensabili controlli ravvicinati della funzionalità renale. In caso di peggioramento della funzionalità renale in corso di trattamento, può essere necessario un cambiamento di trattamento o un ulteriore adattamento dei dosaggi
- Paziente carrier inattivo di HBsAg: non indicazione alla terapia ma stretta sorveglianza della carica virale per iniziare tempestivamente terapia con NAs in caso di ripresa della replica virale.
- Paziente con potenziale OBI: non indicazione alla terapia ma stretta sorveglianza del paziente

U. Strategie cost-effective per la gestione dell'epatite cronica B

In ambito farmacoeconomico, l'analisi costo-efficacia è tra le tecniche più utilizzate per confrontare farmaci o trattamenti che hanno la stessa indicazione ma un diverso grado di efficacia. Tale tecnica analitica consente un confronto diretto sia dei costi che dei risultati che, a seconda dell'end-point sono:

- *secondari*: indicatori di risultato intermedio (clinici, laboratoristici, etc). Ad es. per l'epatite cronica B, confronto tra farmaci in base alla riduzione di HBV-DNA in corso di trattamento.
- *primari*: indicatori di esito finale (anni di vita guadagnati, numero di soggetti con risposta virologica sostenuta, etc.).

L'epatite cronica B con le sue complicanze ha un forte impatto sia in termini economici che sociali e ciò impone di ottimizzare sempre più il rapporto *cost-effectiveness* delle tecnologie impiegate nel percorso diagnostico-terapeutico, al fine di garantire non solo la precisa individuazione delle priorità sanitarie (ad es. riduzione dei tassi di mortalità da HBV), ma **anche e principalmente nell'ottica di ottimizzare la distribuzione delle risorse disponibili minimizzando la spesa (la cosiddetta efficienza allocativa).**

Le linee guida elencano in maniera esaustiva sia le azioni da intraprendere che i farmaci da utilizzare, ma a tutt'oggi non hanno fornito indicazioni su quale sia il trattamento più cost-effective.

Le valutazioni farmacoeconomiche, coerenti con metodologie validate a livello internazionale e nazionale (vedi Linee guida NICE, Aies, etc.) possono fornire un importante supporto per il clinico nella scelta delle terapie farmacologiche da prescrivere allorché i benefici clinici derivanti da un determinato intervento devono giustificare l'eventuale costo aggiuntivo che il SSN deve sostenere.

E' quindi necessario che il PDTA riporti l'analisi di costo-efficacia delle differenti opzioni terapeutiche, coniugando l'appropriatezza con la sostenibilità.

Per quanto attiene l'epatite cronica B, i risultati emersi da valutazioni economiche preliminari sia nazionali che internazionali suggeriscono che i trattamenti anti-HBV risultano costo-efficaci rispetto al non trattamento (32-34).

Sulla base dei soli costi di acquisizione dei singoli farmaci registrati per l'uso in pazienti con epatite cronica B (Tab. 19), il tenofovir presenta il costo annuo più vantaggioso tra i farmaci di prima linea (PEG-Interferone, entecavir), anche considerando eventuali costi aggiuntivi richiesti per il monitoraggio della tossicità renale e/o ossea.

Si sottolinea che la lamivudina, pur presentando il costo unitario ed annuo più basso tra i farmaci anti-HBV non è considerato farmaco di I scelta nel trattamento dell'epatite cronica B a causa dell'elevato rischio di induzione di farmacoresistenza.

Da alcuni anni sono state messe a punto delle tecniche di valutazione economica in sanità con l'obiettivo di migliorare l'efficienza allocativa del sistema. Il rapporto incrementale di costo-efficacia (**Icer** - Incremental cost-effectiveness ratio) rappresenta lo strumento più valido nella valutazione dell'impatto economico dei trattamenti farmacologici. Confrontando i costi con l'efficacia dei trattamenti, è possibile stabilire l'ammontare di risorse necessario per raggiungere un determinato livello di salute (Drummond, 2000).

All'Icer si affianca un'altra tecnica di valutazione economica, il **Qaly** (Quality adjusted life years), che consente di valutare i benefici (cioè la salute prodotta dal trattamento) intesa come il numero di anni di vita, pesati per qualità, guadagnati a seguito dell'introduzione di un dato trattamento. Più è alto il Qaly, più efficace è il trattamento.

Icer e Qaly vengono poi posti in relazione: è possibile determinare il costo incrementale per anno di vita guadagnato, cioè è possibile stabilire l'entità delle risorse aggiuntive richieste per ottenere un beneficio addizionale.

Pur con alcuni limiti e gradi di incertezza, il Qaly misura l'incremento di aspettativa di vita media corretto per la qualità della stessa laddove l'Icer, più orientato ai costi, indica il costo incrementale di un particolare intervento, sia esso diagnostico o terapeutico, finalizzato ad aumentare di un anno la vita attesa.

Nell'ambito delle patologie croniche, quando cioè le complicanze o gli esiti si verificano in un ampio intervallo di tempo, per quantificare il rapporto costo-efficacia di uno o più trattamenti viene spesso impiegato il **modello di Markov**, con il quale è possibile simulare la progressione di una patologia e le variazioni che si verificano in risposta ai trattamenti impiegati. L'assunzione di base del modello di Markov è che un individuo affetto da una data patologia si possa trovare in un numero finito di condizioni (cosiddetti stadi di Markov), a ciascuna delle quali sono associati un diverso consumo di risorse ed un diverso costo. Il modello utilizza delle probabilità annuali di transizione nei vari stadi di salute, a seconda che vengano o meno impiegati uno o più trattamenti.

Nell'ambito dell'infezione cronica da HBV, la storia naturale della malattia viene rappresentata con un modello markoviano che divide la possibile prognosi del paziente in distinti stadi di salute, ai quali corrispondono costi e benefici. I costi ed i benefici dei singoli trattamenti messi a confronto vengono stimati in base al periodo di tempo trascorso in ciascuno stato di salute. (fig. 10)

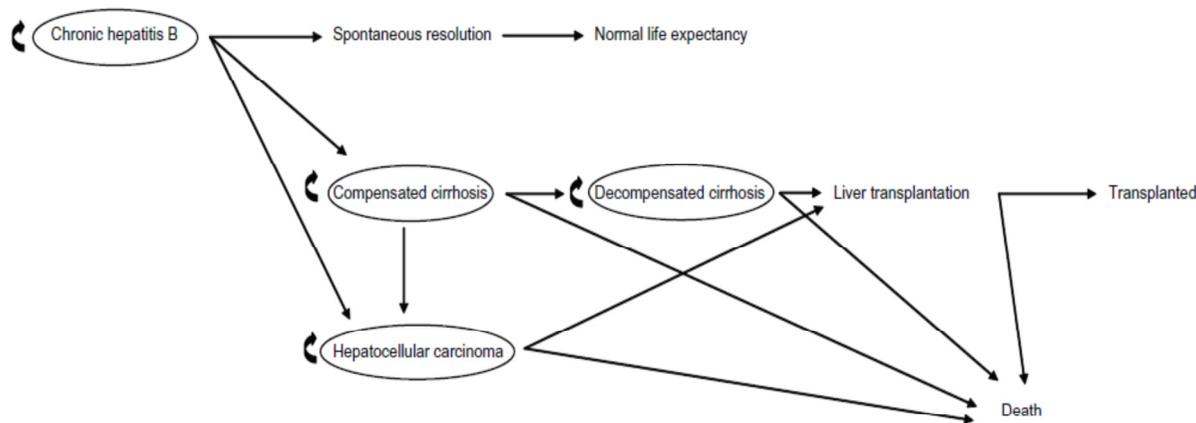


Figure 1 Structure of the Markov model for chronic hepatitis B.

Fig. 10. Modello markoviano nell'infezione cronica da HBV.

Nel modello strutturato per l'infezione cronica da HBV, i pazienti che conservano la risposta al trattamento rimangono nello stato di salute assegnato oppure, in caso di mancata risposta al trattamento o di resistenza, progrediscono verso stati di salute successivi (i tassi di transizione sono derivati dai dati della letteratura mentre i costi e benefici dei diversi trattamenti sono stimati in base al tempo di permanenza dei pazienti in ciascuno stato di salute).

Tale metodo è stato applicato in diversi studi di farmacoeconomia. Tra questi, uno studio condotto in Italia e finalizzato a valutare l'impatto dei 6 trattamenti antivirali disponibili per pazienti affetti da epatite cronica B ha fornito alcune indicazioni sui farmaci con il miglior rapporto costo-efficacia (39). Sulla base di un modello markoviano che ha differenziato i pazienti HBeAg-positivi da quelli HBeAg-negativi in considerazione della differente prognosi e risposta alla terapia, a ciascun gruppo di pazienti sono state assegnate delle differenti probabilità di transizione da uno stato all'altro di malattia. I parametri di efficacia utilizzati sono stati ricavati dalla letteratura scientifica a cui sono stati aggiunti dei parametri di utilità e probabilità di rischio di progressione della malattia. Lo studio ha confrontato i costi diretti del trattamento (farmaci antivirali disponibili in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B, materiali sanitari, esami strumentali e di laboratorio, ospedalizzazioni per le complicanze della malattia) con i costi diretti del non trattamento. Il costo medio annuale per paziente dei trattamenti antivirali per epatite cronica B o cirrosi varia tra 2.573-7.639€, rispetto ai soggetti non trattati. Dall'analisi emerge che, confrontando la progressione naturale della malattia in pazienti non in trattamento con il costo incrementale per ogni anno di vita guadagnato in pazienti trattati (Icer per Qaly), il trattamento con tenofovir, anche come terapia di salvataggio dopo interferone pegilato, ha la maggiore efficacia e i costi più bassi rispetto agli altri antivirali (Tab. 20), e ciò si conferma anche nel lungo termine allorché si considera un orizzonte temporale a 5 e 10 anni.

Si richiama a questo punto quanto già riportato in questo documento nel capitolo dei costi dell'infezione cronica da HBV nei pazienti non trattati, per meglio sottolineare quanto la progressione da una forma di epatite cronica da sottoporre a trattamento verso la cirrosi e le sue temibili complicanze determini un netto incremento dei costi annuali di gestione, di gran lunga superiori rispetto a quelli richiesti dal trattamento antivirale con il miglior rapporto costo-efficacia.

Risultati analoghi sono emersi anche in altri due studi di recente pubblicati (40-41).

Non vi è accordo unanime sulla soglia internazionale di accettabilità dei rapporti di costo-efficacia per i diversi Paesi. Alcuni ricercatori italiani (Aies) hanno stimato per l'Italia una soglia accettabile all'interno di un intervallo tra 25.000 e 40.000 euro per anno di vita salvato.

Tab. 20. Analisi costo-efficacia dei trattamenti per epatite cronica B

Table 4 Results: costs, quality-adjusted life-years (QALYs), and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the base case scenario (10-year horizon)

Treatment	Mean annual cost per patient (€)	Mean annual QALY per patient	Mean cost per QALY (€)	Delta cost (€)	Delta QALY	ICER per 12 months
	a	b	a/b	Δa	Δb	Δa/Δb
Natural history of disease	2572.84	0.815	3158.74			
Tenofovir	5116.00	0.896	5711.00	2543.00	0.081	31,291
Peginterferon (first year) → tenofovir	5276.00	0.897	5883.00	2703.00	0.082	32,863
Peginterferon (first year) → entecavir	6206.00	0.897	6922.00	3633.00	0.082	44,243
Lamivudine (→ add-on tenofovir)	4737.00	0.862	5495.00	2164.00	0.048	45,513
Entecavir	6302.00	0.895	7043.00	3729.00	0.080	46,498
Telbivudine	6970.00	0.885	7878.00	4397.00	0.070	62,642
Adefovir	7679.00	0.876	8769.00	5106.00	0.061	83,475

V. Indicatori di efficacia e procedure per il monitoraggio dell'applicazione dei PDTA per l'infezione cronica da HBV

La necessità di assicurare dei livelli di assistenza adeguati ai bisogni di salute della popolazione attraverso l'erogazione di prestazioni efficaci ed efficienti è ormai uno degli elementi cruciali nei Sistemi sanitari. Da qui nasce l'esigenza di identificare precisi standard assistenziali di qualità erogata e con essa la necessità di verificarla e misurarla, in un contesto in cui il contenimento dei costi è divenuto parte integrante di ogni intervento, sia essa diagnostico che terapeutico.

Mediante database informatico sviluppato *ad hoc* nel contesto del monitoraggio clinico dei pazienti con infezione cronica da HBV seguiti presso l'UOC di Malattie Infettive (circa 160 pazienti in vari stadi di malattia cronica da HBV), si procederà ad analisi periodica dei dati immessi con riferimento a specifici indicatori di efficacia degli interventi erogati previsti dal PDTA (Schema A).

I anno di monitoraggio

Nel corso del primo anno di monitoraggio dell'applicazione del PDTA verranno valutati, sulla popolazione HBsAg-positiva afferente all'UOC di Malattie Infettive, parametri clinici, terapeutici ed organizzativi (relativi alle prestazioni erogate) nonché parametri di costo.

Le valutazioni si articoleranno in differenti step, di seguito elencati, dettagliatamente riportati nello schema allegato (Schema A).

I step. Diagnosi di epatite cronica B – fase di malattia

II step. Indicazione alla biopsia epatica in pazienti con epatite cronica B

III step. Inizio terapia antivirale

IV step. Regimi terapeutici prescritti

V step. Valutazione della risposta virologica alla terapia

VI step. Prestazioni erogate

VII step. Valutazione dei costi annuali dei trattamenti prescritti

Z. BIBLIOGRAFIA

- 1) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- 2) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335–52.
- 3) Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
- 4) Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease. Proceeding of the 1990 International Symposium on viral hepatitis and liver diseases: contemporary issues and future prospects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991: 532-535.
- 5) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130-41.
- 6) Shepard CW, Simard EP, Finelli L, et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-25.
- 7) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
- 8) McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55.
- 9) Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 40-7.
- 10) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.

- 11) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50.
- 12) Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57: 84-90.
- 13) Zuccaro O, Tosti ME, Mele A, et al. Epidemiologia delle epatiti virali acute in Italia: risultati della sorveglianza attraverso il SEIEVA (Sistema di Sorveglianza Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Roma - Istituto Superiore di Sanità 2012. (Rapporti ISTISAN 12/4).
- 14) Legge 27 Maggio 1991, n. 165 (GU n. 127 del 01/06/1991): "Obbligatorietà della vaccinazione contro l'Epatite Virale B".
- 15) Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicenter Italian study. *J Med Virol* 2009; 81: 1999-2006.
- 16) Romanò L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The world impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Dig Liv Dis* 2011; 43(S): S2-S7.
- 17) Da Villa G, Romanò L, Sepe A, et al. Impact of hepatitis B vaccination in high endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine* 2007; 25: 3133-6.
- 18) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus Infection. *J Hepatol* 2012, 57: 167-85.
- 19) Hadziyannys SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *J Hepatol* 2011;55: 183-91.
- 20) Norder H, Courouce AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004; 47: 289-309.
- 21) Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res* 2010; 40: 14-30.
- 22) Taylor BC, Yuan JM, Shamlivan TA, et al. Clinical outcome in adults with chronic hepatitis B in association with patients and viral characteristics: a systematic review of evidence. *Hepatology* 2009; 49: S85-S95.
- 23) Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a Multicenter Italian Study. *J Med Virol* 2009; 81: 1999-2006.
- 24) Fabris P, Baldo V, Baldovin T, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 527-32.
- 25) Palumbo E, Scotto G, Faleo G, et al. Prevalence of HBV-genotypes in immigrants affected by HBV-related chronic active hepatitis. *Arq Gastroenterol* 2007; 44:54-7.
- 26) Conferenza delle Regioni e delle Province autonome 1°/014/CR10a/C7. DRG 206, Tariffa Unica Convenzionale (TUC) per le prestazioni di assistenza ospedaliera, regole e tariffe valide per l'anno 2009 secondo CMS-DRG Versione 24. DRG 206; DRG 202; DRG 199; DRG 480; Roma 2010.
- 27) Tumiatti C., Bezzon C., Guasti F., Franchin M. Il costo del trapianto d'organo: risultati di uno studio condotto presso l'Azienda Ospedaliera di Padova. Azienda Ospedaliera di Padova. 1999: 39. Valori aggiornati al 2009.

- 28) [Ruggeri M](#), [Cicchetti A](#), [Gasbarrini A](#). The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy* 2011; 102: 72-80.
- 29) Petersen J, Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. *Expert Rev Gastroenterol* 2012; 6: 683-94.
- 30) Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in “real-life” settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepatol* 2012; 19: 377-86.
- 31) Liaw YF. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy. *J Hepatol* 2013 May 11. Pii: S0168-8278(13)00333-4, doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.007 (Epub ahead of print).
- 32) Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-93.
- 33) Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: Update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 259-65.
- 34) Lau GK, Piratvisuth T, Luo XX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
- 35) Janssen HL, van ZM, Seuturk K, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
- 36) Marcellin P, Avila C, Wurshhorn K, et al. Telbivudina (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B. Very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010; 52: 56-7.
- 37) Marzano A. Management of HBV infection during immunosuppressive treatment. *Medit J Hemat Infect Dis* 2010; 1 (3).
- 38) Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World J gastroenterol* 2012; 18: 4677-83.
- 39) Colombo G.L., Gaeta G.B., Viganò M., Di Matteo S. A cost-effectiveness analysis of different terapie in patients with chronic epatiti B in Italy. *ClinicoEconomics and OutcomesResearch*. 2011; 3: 37-46.
- 40) Dakin H, Sherman M, Fung S, et al. Cost effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B from a Canadian public payer perspective. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 1075-91.
- 41) Buti M, Oyaguez I, Lozano V, Casado MA. Cost effectiveness of first-line oral antiviral terapie for chronic hepatitis B. A systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 63-75.

- Viread® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
- Baraclude® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
- Sebivo® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
- Hepsera® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]

- Zeffix® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP).
[www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
- Determinazione dell'Agenzia Italiana del farmaco, 29 marzo 2010
Zeffix® (lamivudina) *Indicazione terapeutica.* Profilassi della riattivazione dell'epatite B in portatori inattivi di HBsAg in corso di terapia immunosoppressiva e di soggetti HBsAg-negativi e anti-HBc positivi candidati a terapie fortemente immunosoppressive, in quanto a rischio significativo di epatite B occulta passibile di riattivazione. Profilassi dell'epatite B in riceventi di trapianto epatico da donatori HBsAg negativi e anti-HBc positivi.
Criteri di inclusione. a) pazienti portatori inattivi di HBsAg (caratterizzati da reattività antiHBeAg e da livelli di HBV DNA persistentemente inferiori a 2.000 UI/ml pari a 10.000 cp/ml) e senza segni di malattia epatica da HBV candidati a chemioterapie ad effetto immunosoppressivo, al trapianto di organi solidi od al trapianto di midollo autologo od allogenico od a terapie immunosoppressive ad alto rischio tra cui: anti-TNF, anti-CD20, anti-CD56, steroidi a dosi medio-alte (>10 mg/die) per periodi prolungati, ciclofosfamide, metotrexate, leflunomide, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina e micofenolato; b) individui HBsAg-negativi e anti-HBc positivi con malattia ematologica che vanno incontro a terapie fortemente immunosoppressive come: fludarabina, regimi ad alta-intensità, trapianto di midollo autologo o allogenico, trattamento con anticorpi monoclonali (anti-CD20, anti-CD52). Individui HBsAg-negativi e anti-HBc positivi con malattia non ematologica candidati al trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20; c) riceventi di trapianto epatico da donatori HBsAg-negativi e anti-HBc positivi.

Interpretation of HBV Serology

HBsAg anti-HBc anti-HBs	Negative Negative Negative	Susceptible
HBsAg anti-HBc anti-HBs	Negative Positive Positive	Immune due to natural infection
HBsAg anti-HBc anti-HBs	Negative Negative Positive	Immune due to HBV vaccination
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	Positive Positive Positive Negative	Acutely infected
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	Positive Positive Negative Negative	Chronically infected
HBsAg anti-HBc anti-HBs	Negative Positive Negative	<p>Interpretation unclear; 4 possibilities:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resolved infection (most common) 2. False-positive anti-HBc, thus susceptible 3. "Low level" chronic infection 4. Resolving acute infection

From CDC. Web site. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/SerologicChartv8.pdf>

Tab. 1. Sierologia di HBV e scenari clinici

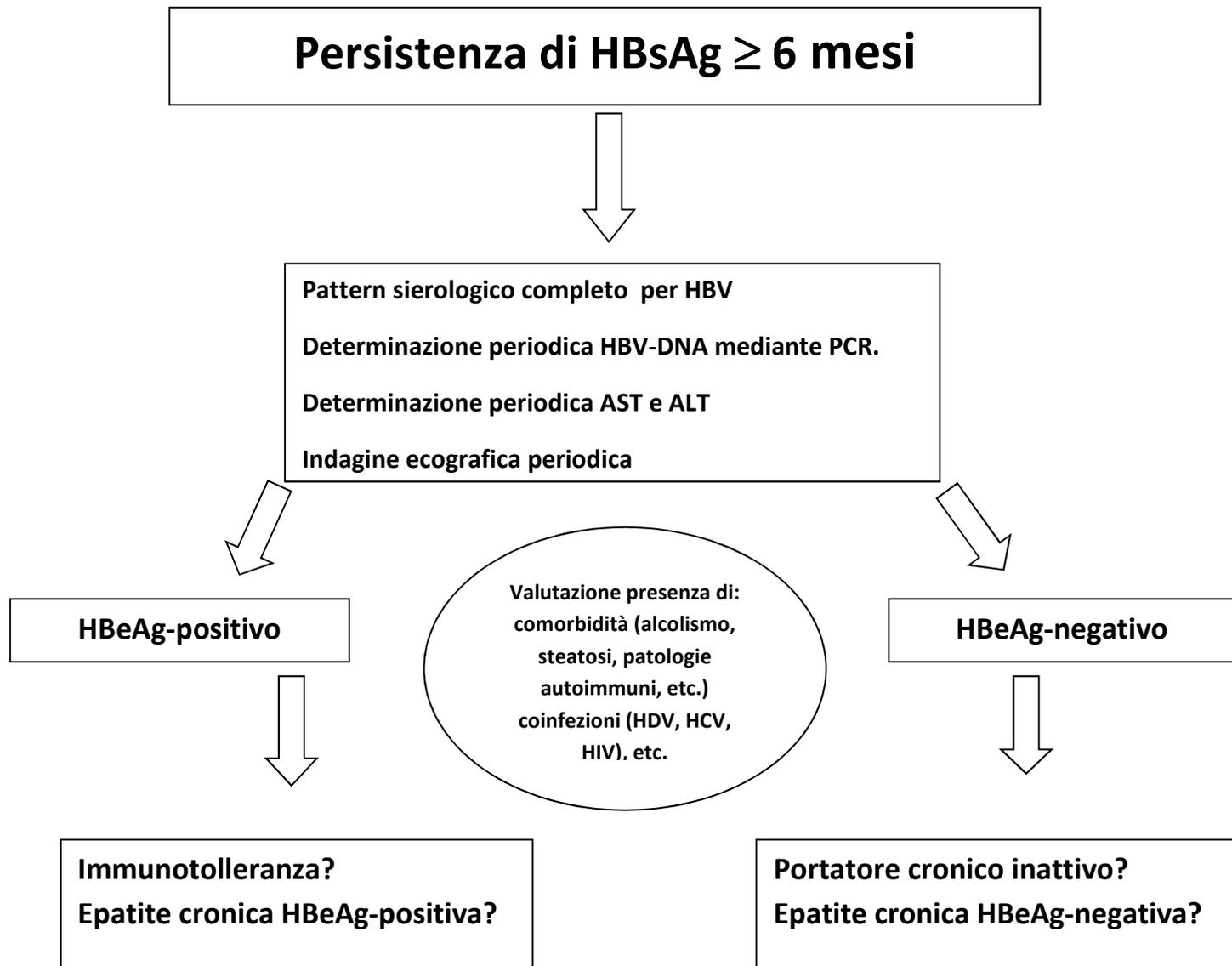


Fig. 3. Stadiazione dell'infezione cronica da HBV

HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA	UI/ml	ALT	Fase
Positivo	Negativo	Livelli molto elevati	>200.000 - 20 miliardi	Normali o lievemente elevate	Immunotolleranza
Positivo	Negativo	Livelli elevati	>2000 - 2 miliardi	Persistentemente elevate	Epatite cronica HBeAg-positiva
Negativo	Positivo	Livelli moderati, spesso fluttuanti	>2000 - 20 milioni	Elevate e spesso fluttuanti	Epatite cronica HBeAg-negativa
Negativo	Positivo	Livelli bassi o non determinabile	<2000	Normale	Portatore cronico inattivo

Tab. 2. Profilo sierovirologico del portatore cronico di HBsAg

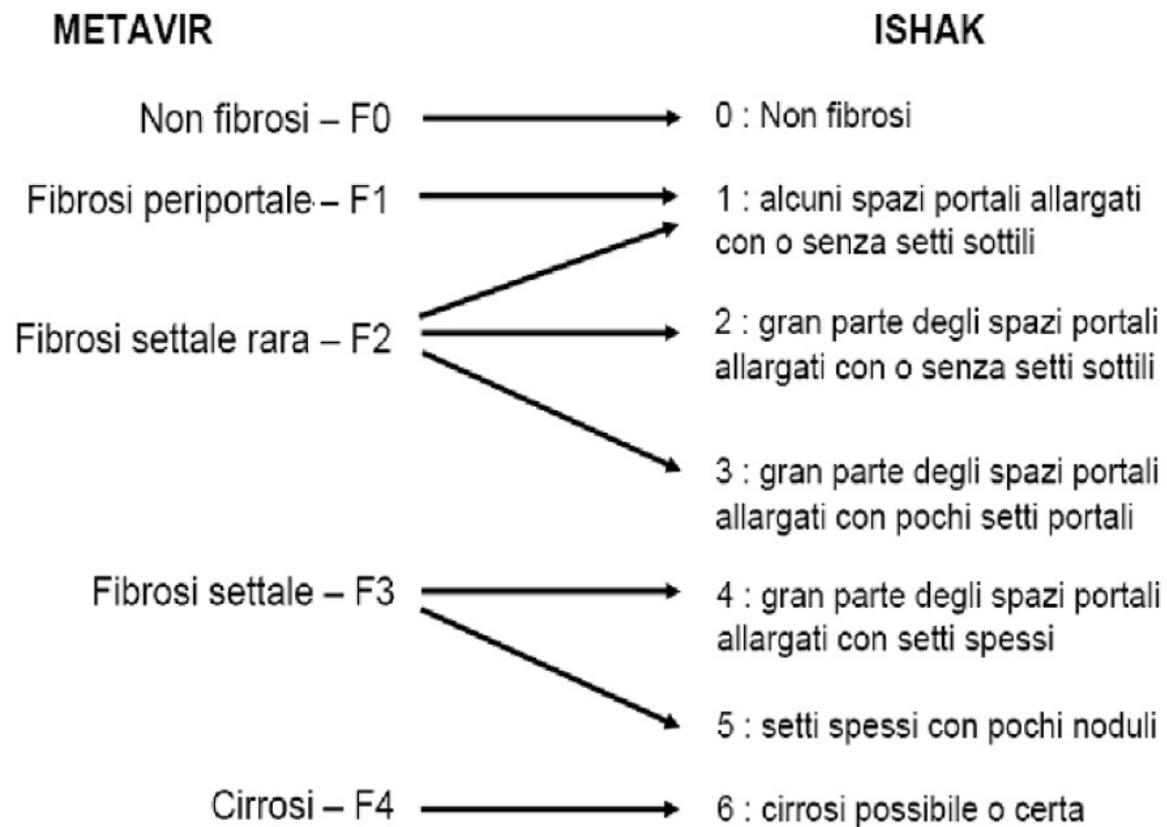


Figura 2. Conversione tra i punteggi METAVIR e ISHAK per la stadiazione della fibrosi epatica (Ishak K 1995).

Fig. 5. Conversione tra i punteggi METAVIR e ISHAK per la stadiazione della fibrosi epatica (Ishak, 1995).

Afferenza del paziente HBsAg-positivo

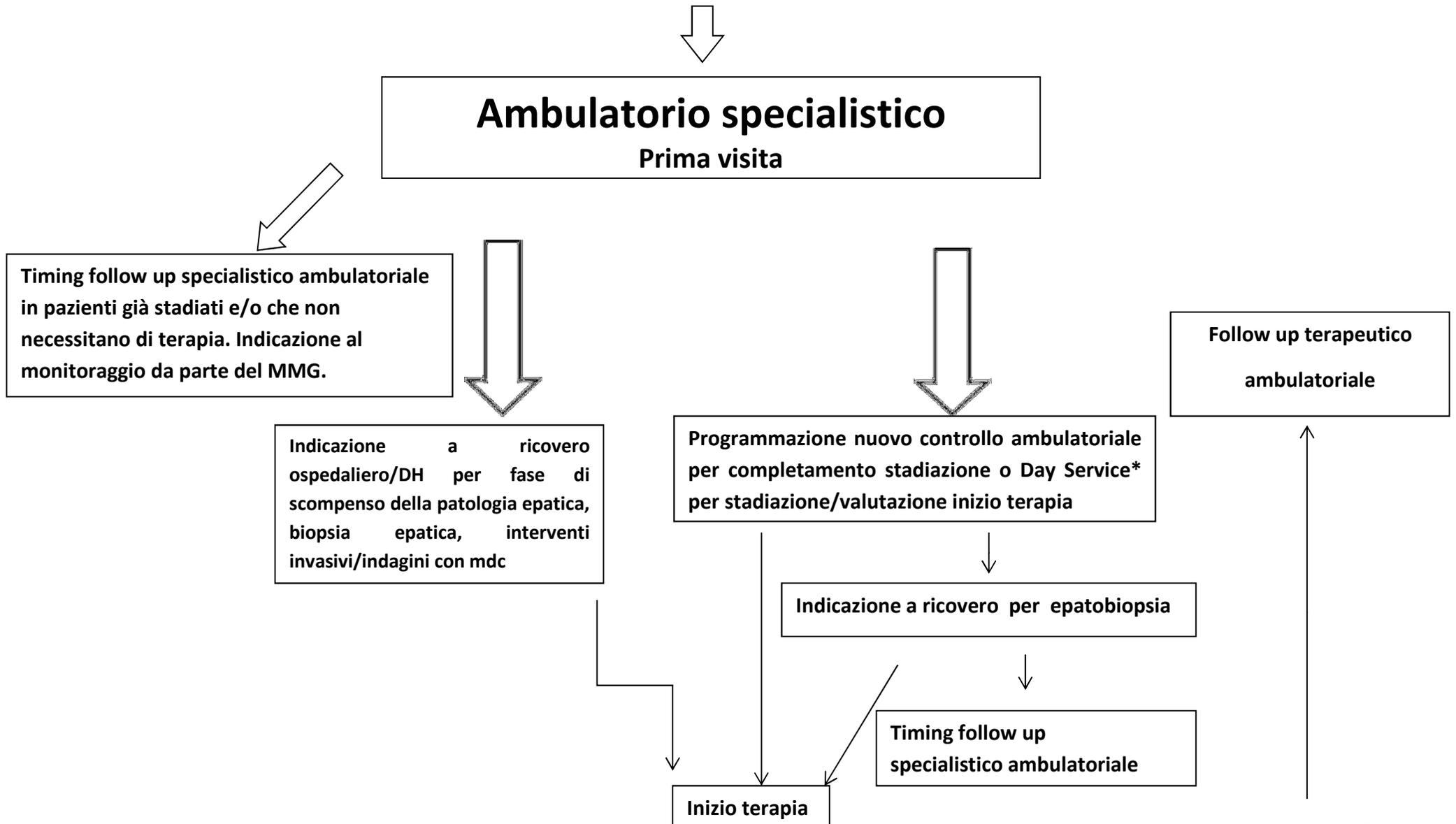


Fig. 6. Algoritmo diagnostico-terapeutico nel paziente HBsAg-positivo

Il Percorso Ambulatoriale Complesso e Coordinato (PACC) per il paziente con ipertransaminasemia e/o epatopatia cronica prevede le seguenti prestazioni (BURC n. 8 09/2/2009):

- Anamnesi e Valutazione – Prima visita – Programma diagnostico – Coordinamento clinico e organizzativo
- AST, ALT, ALP, GGT, Bilirubina totale e frazionata, Tempo di protrombina, Elettroforesi delle proteine sieriche, Emocromo completo con formula e piastrine, Glicemia, Creatininemia, Sideremia, α -fetoproteina sierica, ANA, AMA, ASMA, anti-LKM1, anticorpi antitireoglobulina, anticorpi antiperossidasi, HBsAg, HBcAb, HCV Ab (in caso di positività, HCV-RNA quantitativo e tipizzazione genomica), HDV Ab, HBV-DNA polimerasi *(se HBsAg positivo), HBeAg, HBeAb
- Ecografia addome completo
- Elettrocardiogramma

Il PACC per il paziente con sospetta cirrosi epatica di etiologia virale e non, senza scompensi in atto, che necessita di inquadramento e stadiazione ed eventuale indicazione terapeutica prevede (BURC n. 8 09/2/2009):

- Anamnesi e Valutazione – Prima visita – Programma diagnostico – Coordinamento clinico e organizzativo
- AST, ALT, ALP, GGT, Bilirubina totale e frazionata, Tempo di protrombina, Elettroforesi delle proteine sieriche, Emocromo completo con formula e piastrine, Glicemia, Creatininemia, Sideremia, α -fetoproteina sierica, ANA, AMA, ASMA, anti-LKM1, anticorpi antitireoglobulina, anticorpi antiperossidasi, TIBC, UIBC, cerulo plasmina, Zinco urinario, α 1 antitripsina
- HBsAg, HBcAb, HCV Ab (in caso di positività, HCV-RNA quantitativo e tipizzazione genomica), HDV Ab, HBV-DNA polimerasi*(se HBsAg positivo), HBeAg, HBeAb
- Ecografia addome completo
- Elettrocardiogramma
- Esofagogastroduodenoscopia

Lo specialista referente per il Day Service indirizzerà il paziente verso il percorso ambulatoriale adeguato sulla base delle necessità cliniche, prescrivendo su apposito modulo le prestazioni ritenute necessarie. Il percorso di Day Service deve, di norma, concludersi entro 30 giorni dal primo accesso.

***Sarà inoltrata richiesta per la determinazione di HBV-DNA mediante PCR**

Tab. 3. Prestazioni erogabili in Day Service per il portatore cronico di HBsAg

	Interferone peghilato alfa PEG-IFN α	Analoghi nucleos(t)idici NUC
Vantaggi	<p>Durata di trattamento ben definita (12 mesi)</p> <p>Assenza di farmacoresistenza</p> <p>Poteniale controllo immuno-mediato dell'infezione</p> <p>Alte percentuali di siero-conversione (anti-HBe ed anti-HBs) dopo sospensione</p>	<p>Effetto antivirale potente</p> <p>Tollerabilità ottima</p> <p>Somministrazione orale</p> <p>Controindicazioni limitate</p>
Svantaggi	<p>Effetto antivirale moderato</p> <p>Tollerabilità limitata. Rischio di effetti collaterali invalidanti</p> <p>Molteplici controindicazioni</p> <p>Via di somministrazione (s.c.)</p>	<p>Durata di trattamento (long-term?)</p> <p>Rischio di farmaco-resistenza</p> <p>Sicurezza a lungo termine non nota</p>

Tab. 4 Vantaggi e svantaggi dei farmaci impiegati nel trattamento dell'infezione cronica da HBV

Farmaco	Dose e frequenza di somministrazione
Lamivudina	100 mg die
Entecavir	0.5 – 1*mg die
Tenofovir disoproxil	245 mg die
Adefovir dipivoxil	10 mg die
Lamivudina + Adefovir dipivoxil	100 mg die + 0.5 mg die
Peg-interferon alfa-2a	180 mcg ogni 7 giorni

Tab. 5. Dosaggi e frequenza di somministrazione dei farmaci impiegati nel trattamento dell'epatite cronica/cirrosi da HBV.

*Dose raccomandata in pazienti resistenti alla lamivudina da assumere a stomaco vuoto (più di 2 ore prima o più di 2 ore dopo un pasto)

Table 2. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 or 52 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤ 1.25 -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤ 1.3 -times the ULN in the telbivudine trial).

Table 3. Results of main studies for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation# (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

*PEG-IFN-2a was given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤ 1.25 -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤ 1.3 -times the ULN in the telbivudine trial).

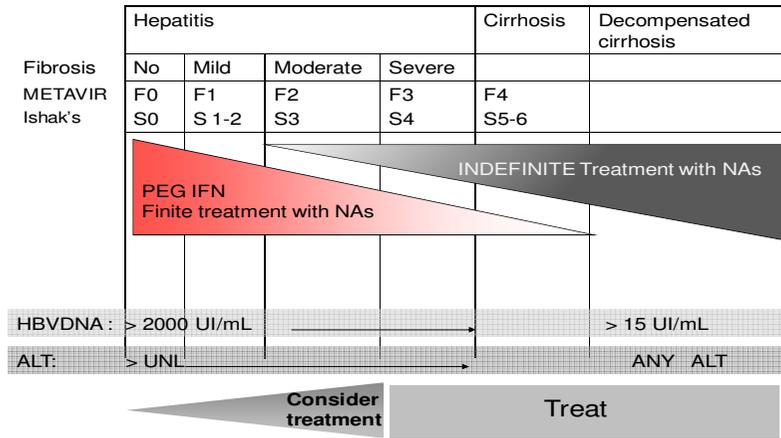
Tab 6-7. Risultati ad un anno provenienti dai principali trials clinici sul trattamento antivirale per l'epatite cronica HBeAg-positiva e HBeAg-negativa

	HBeAg positivo/HBeAg negativo	
	ETV	TDF
HBV-DNA negativo	97% (100%*)	98%
HBeAg →anti-HBe	23% (56%*)	40%
Perdita HBsAg	10% (21%*)	11%
Miglioramento score fibrosi (cirrotico)	si	si
Effetti collaterali (grado 3-4)	<5%	2,5%
Resistenza	0,2 – 1%	0

*Coorte italiana (Lampertico)

Tab. 8. Risultati a 6 anni del trattamento con Entecavir (ETV) e Tenofovir (TDF).

Terapia dell'epatite da HBV, HBeAg positiva o negativa



Da: linee guida EASL e linee guida italiane in corso di aggiornamento

Figura 7: Possibili opzioni terapeutiche in base al quadro virologico e istologico del paziente con epatite cronica da HBV

mese	AST	ALT	GGT	bilirubina	lipasi	CPK	emocromo	Creatinina *	fosforo	HBV-DNA (RT-PCR)**	HBeAg ***	HBeAb	HBsAg	HBsAb	Controllo clinico ambulatoriale	Ecografia addome
1	X	X	X	X	X	X	X	X	X						x	
3	X	X	X	X	X	X	X	X	X						x	
6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			x	x
9	X	X	X	X	X	X	X	X	X						x	
12	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	x
15	X	X	X	X	X	X	X		X						x	
18	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			x	x
21	X	X	X	X	X	X	X		X						x	
24°	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x

Tab. 9. Monitoraggio clinico-laboratoristico e strumentale in corso di trattamento con inibitori nucleosi(tidici)

*Con l'impiego di tenofovir nella pratica clinica sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi). E' pertanto raccomandata la misurazione della clearance della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con tenofovir, mentre la funzione renale (clearnce della creatinina e fostato sierico) deve essere monitorata ogni quattro settimane durante il primo anno di trattamento e, successivamente, a cadenze trimestrali. I controlli per creatinina e fosforo, a giudizio dello specialista, possono essere anche più ravvicinati.

** In caso di impiego di NAs a bassa barriera genetica, i controlli della viremia possono essere anche più ravvicinati (ad es. ogni 3 mesi)

***Per pazienti HBeAg-positivi

° I controlli successivi vengono effettuati con le stesse modalità viste per i mesi 15-18-21 e 24 per tutta la durata del trattamento

mese	AST	ALT	GGT	bilirubina	TSH*	ANA, AMA, anti- LKM1	Emocromo *	HBV-DNA (RT-PCR)**	HBeAg ***	HBeAb	HBsAg	HBsAb	Controllo clinico ambulatoriale	Ecografia addome
1	X	X	X	X			X						x	
3	X	X	X	X	X	x	X	X					x	
6	X	X	X	X	X	x	X	X	X	X			x	x
9	X	X	X	X	X	x	X						x	
12	X	X	X	X	X	x	X	X	X	X	X	X	x	x

Tab. 10. Monitoraggio clinico-laboratoristico e strumentale in corso di trattamento con PEG-interferoni/interferoni

*L'emocromo ed ALT vanno eseguiti mensilmente per tutta la durata del trattamento; TSH andrebbe effettuato ogni 3 mesi in corso di trattamento

** HBV-DNA, dopo la fine del ciclo di trattamento, va effettuato dopo 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento.

**Per pazienti HBeAg-positivi, HBeAg ed anti-HBe vanno poi effettuati ogni 6 mesi dopo l'interruzione della terapia. HBsAg ed anti-HBs vanno effettuati ogni 12 mesi, anche dopo la fine del trattamento. Per il paziente HBeAg-negativo, oltre alla determinazione di HBV-DNA, vanno effettuato HBsAg ed anti-HBs ogni 12 mesi, anche dopo la fine del ciclo terapeutico.

Non-risposta primaria	Ancora non ben definita
Risposta virologica	HBV-DNA <2.000 UI/ml al 6° mese, alla fine della terapia e a 6 e 12 mesi dopo la fine della terapia
Risposta virologica sostenuta dopo interruzione della terapia	HBV-DNA <2.000 UI/ml per almeno 12 mesi dopo la fine della terapia

Tab. 11. Risposta virologica alla terapia con IFN/PEG-IFN

Non-risposta primaria	Decremento di HBV-DNA dal valore basale <1 log ¹⁰ UI/ml a 3 mesi di terapia
Risposta virologica	HBV-DNA (PCR) non determinabile, con valutazioni ogni 3-6 mesi in corso di terapia in base al tipo di NA impiegato ed alla gravità della malattia epatica
Risposta virologica parziale	Decremento di HBV-DNA dal valore basale > 1 log ¹⁰ UI/ml ma determinabile dopo almeno 6 mesi di terapia in pazienti aderenti al trattamento
Breakthrough virologico (che può precedere un breakthrough biochimico)	Incremento confermato di HBV-DNA > 1 log ¹⁰ UI/ml rispetto al nadir (valore più basso riscontrato) in corso di terapia. Imputabile a scarsa aderenza o a comparsa di ceppi virali farmacoresistenti
Resistenza di HBV ai NAs	Selezione di varianti virali con sostituzioni aminoacidiche conferenti ridotta suscettibilità ai NAs assunti. Può determinare una non-risposta primaria o un breakthrough virologico
Sospensione di NAs	Attualmente non comune, se non in alcuni pazienti.
Risposta virologica sostenuta dopo interruzione della terapia	HBV-DNA <2.000 UI/ml per almeno 12 mesi dopo la fine della terapia

Tab. 12. Risposta virologica alla terapia con NAs

IFN/PEG-IFN			
HBeAg- positivo		HBeAg- negativo	
Pre-trattamento	In corso di trattamento	Pre-trattamento	In corso di trattamento
Bassa carica virale (HBV-DNA < 2x10 ⁸ UI/ml)	Decremento a < 20.000 UI/ml alla 12a settimana	nessuno	Decremento a < 20.000 UI/ml alla 12a settimana
Alti livelli di ALT (> 2-5 volte i valori massimi normali)	Flares di ALT seguiti da decremento di HBV-DNA		Riduzione dei livelli di HBsAg*
Genotipo di HBV (A e B associati a maggiori percentuali di sierconversione rispetto ai genotipi C e D)	Riduzione dei livelli di HBsAg al di sotto di 1500 UI/ml alla 12a settimana		
Elevata attività necroinfiammatoria (almeno A2)	Livelli di HBeAg alla 24a settimana		

*L'impiego nella pratica clinica di tale metodica ancora non è ottimizzato

Tab. 13. Fattori predittivi di risposta alla terapia con IFN/PEG-IFN

NAs			
HBeAg- positivo		HBeAg- negativo	
Pre-trattamento	In corso di trattamento	Pre-trattamento	In corso di trattamento
Bassa carica virale (HBV-DNA < 2x10 ⁸ UI/ml)	HBV-DNA non determinabile alla 24a settimana o 48a settimana**	nessuno	HBV-DNA non determinabile alla 24a settimana o 48a settimana**
Alti livelli di ALT (> 2-5 volte i valori massimi normali)	Riduzione dei livelli di HBsAg		
Elevata attività necroinfiammatoria (almeno A2)			

Tab. 14. Fattori predittivi di risposta alla terapia con NAs

** Dati provenienti da studi condotti con l'impiego di lamivudina o telbivudina ed adefovir

PEG-IFN	NUC
HBeAg positivo: HBV-DNA: 3° mese, a 6 e 12 mesi (durante terapia e dopo stop) HBeAg, anti-HBe: a 6 e 12 mesi (durante terapia e dopo stop) HBsAg (anti-HBs): ogni 12 mesi	HBeAg positivo: HBeAg, anti-HBe: ogni 6 mesi HBV-DNA: ogni (3) 6 mesi HBsAg (anti-HBs): ogni 12 mesi (dopo sierconversione anti-HBe)
HBeAg negativo: HBV-DNA: 3° mese, a 6 e 12 mesi (durante terapia e dopo stop) HBsAg (anti-HBs): ogni 12 mesi	HBeAg negativo: HBV-DNA: 3° mese, poi ogni (3-) 6 mesi

Tab. 15. Monitoraggio dei principali parametri sierologici e virologici in corso di trattamento.

<u>Farmaco</u>	<u>Telbivudina</u>	<u>Entecavir</u>		<u>Adefovir</u>	<u>Tenofovir</u>
GFRmL/min/1.73 m ² SC	Dose 600 mg	Naïve a Lamivudina dose 0,5 mg	“Experienced” a Lamivudina	Dose 10 mg	Dose 245 mg
> 50	24h	ogni 24 hr	1 mg / 24 hr	24 h	24 h
30-49	48 h	ogni 48 h	0,5 mg/ 24 hr	48 h	48 h
10-30	72 h	ogni 72 hr	0,5 mg/ 48 hr	72 h	72-96h
ESRD	96 h	ogni 5-7 gg	0,5 mg/ 72 hr	7 giorni	7 giorni

Tabella 16. Posologia degli antivirali in relazione alla funzione renale.

HBV variant	Level of susceptibility				
	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V*	R	S	I	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	R	R	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V + N236T	R	R	S	R	I/R
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

*Single M204V mutation is not usually detected in clinical practice; its cross-resistance profile has been mainly studied *in vitro*.

Tab. 17. Cross-resistenza delle varianti di HBV e livello di sensibilità agli analoghi nucleos(t)idici (EASL 2012 - J Hepatol 2013; 58:201).

Fig. 8. Incidenza cumulativa di farmaco resistenza a 5 anni di trattamento con NAs

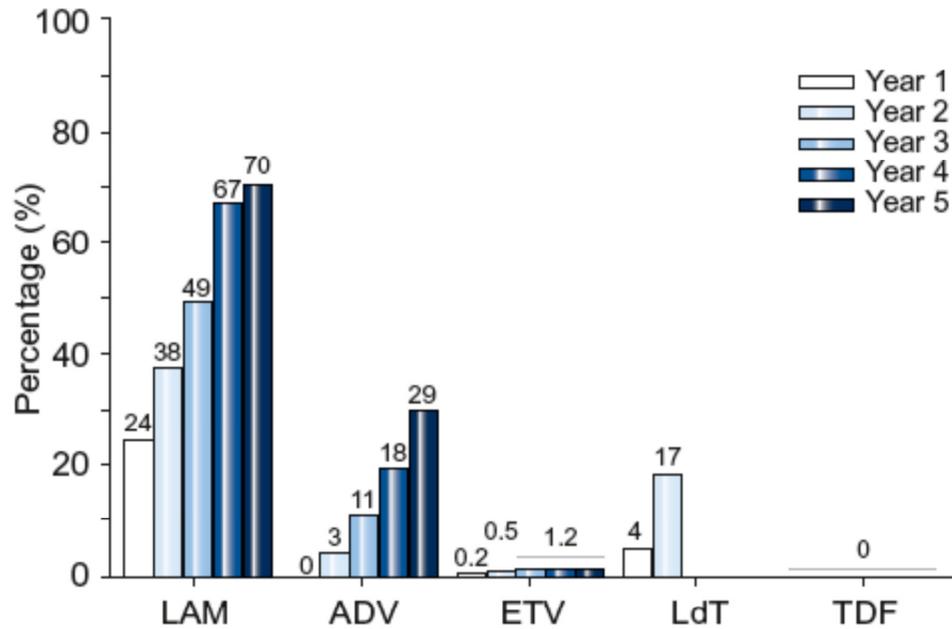


Fig. 1. Cumulative incidence of HBV resistance to lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) and tenofovir (TDF) in pivotal trials in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. For method of calculation, see Ref. [41]. These trials included different populations, used different inclusion and exclusion criteria and different follow-up end points.

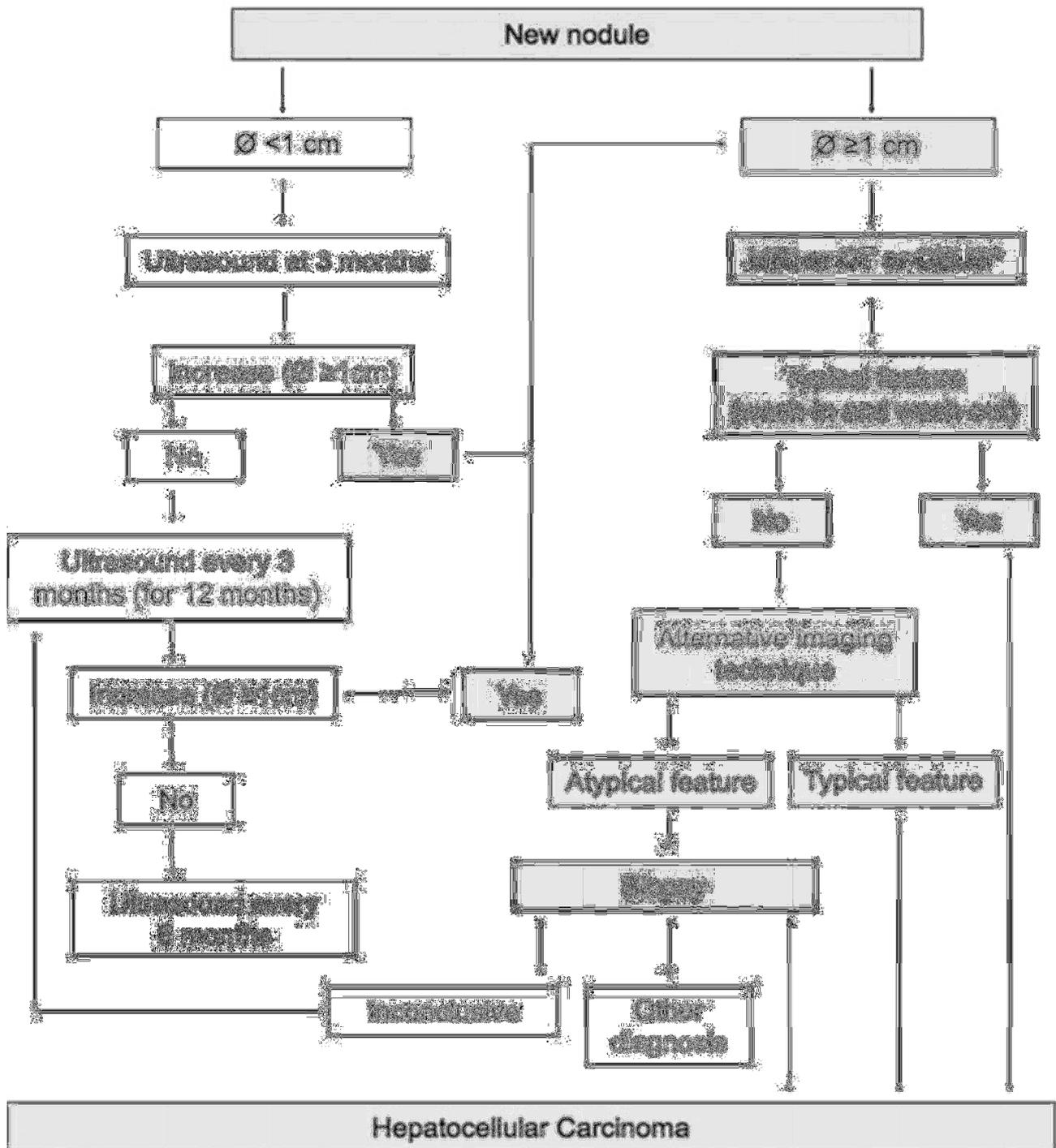


Fig. 9. Algoritmo diagnostico nel paziente con nodulo epatico (da Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis 2013, in press.

Tab. 19. ANALISI COSTO EFFICACIA: SOSTENIBILITA' ED APPROPRIATEZZA
Anagrafica beni So.Re.Sa. (aggiornamento del 28/02/2013)

Farmaco Analogo Nucleotidico	Principio Attivo	PREZZO LISTINO	SCONTO %	PREZZO UNITARIO deivato (10%)	PREZZO Terapia Mensile	PREZZO Terapia Annuale
VIREAD*245 MG 30 CPR	Tenofovir disoproxil 245 mg cpr	€ 8,39	-	€ 8,39333	€ 251,80	€ 3.063,57
HEPSERA*10MG 30 CPR	Adefovir dipivoxil 10 mg cpr	€ 13,54	7,00	€ 12,58969	€ 377,69	€ 4.595,24
Farmaco Analogo Nucleosidico	Principio Attivo	PREZZO LISTINO	SCONTO %	PREZZO UNITARIO deivato (10%)	PREZZO Terapia Mensile	PREZZO Terapia Annuale
BARACLUDE 30 CPR 0,5 mg	Entecavir 0,5 mg cpr riv	€ 21,38	38,02	€ 13,25267	€ 397,58	€ 4.837,22
BARACLUDE 1 CPR1 MG	Entecavir 1 mg cpr riv	€ 21,38	38,02	€ 13,25267	€ 397,58	€ 4.837,22
SEBIVO 28CPR RIV 600MG	Telbivudina 600mg cpr riv con film	€ 14,25	7,00	€ 13,25282	€ 397,58	€ 4.837,28
ZEFFIX*CPR. 100 MG	Lamivudina 100 mg cp (28 cp)	€ 1,90	81,78	€ 0,34700	€ 9,72	€ 116,64
Farmaco Interferoni PEG	Principio Attivo	PREZZO LISTINO	SCONTO %	PREZZO UNITARIO deivato (10%)	PREZZO Terapia 12 mesi	PREZZO Terapia 18 mesi
PEGASYS* 180MCG 1SIR-+1AGO	Interferone Alfa 2a ricombinante Pegilato 180 µg	€ 167,88	0	€ 167,88	€ 8.729,76	€ 13.094,64

Viread ® (Tenofovir disoproxil).

Trattamento dell'epatite B cronica in adulti con:

- malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi
- malattia epatica scompensata

Baraclude® (Entecavir)

Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
- malattia epatica scompensata
Sia per la malattia epatica compensata che scompensata, questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti mai trattati prima con nucleosidici con infezione da virus dell'epatite B HBeAg positivi e HBeAg negativi. Per quanto riguarda i pazienti con epatite B refrattari alla lamivudina consultare la scheda tecnica.

Hepsera® (Adefovir dipivoxil)

Trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con:

- epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica.
- epatopatia scompensata.

Sebivo® (Telbivudina)

Trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
- L'inizio del trattamento con Sebivo deve essere preso in considerazione solo quando non è disponibile o appropriato l'uso di un agente antivirale alternativo, con una barriera genetica alla resistenza più elevata.

Zeffix® (Lamivudina)

Zeffix è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con:

- malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alaninaaminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. L'inizio del trattamento con lamivudina deve essere considerato solo quando non sia disponibile o appropriato l'impiego di un agente antivirale alternativo con una barriera genetica maggiore alla resistenza.
- malattia epatica scompensata in associazione con un secondo agente senza resistenza crociata alla lamivudina.

nota a8 distr.strut.pubbl.e piano terapeutico, continuità terapeutica ospedale-territorio con diagnosi e piano terapeutico.

SCHEMA A. Monitoraggio dell'applicazione del PDTA per il primo anno sulla popolazione HBsAg-positiva afferente all'UOC di Malattie Infettive - AOU Federico II

I step. Diagnosi di epatite cronica B – fase di malattia

- Percentuale di pazienti afferenti per recente riscontro di HBsAg-positività che hanno effettuato in 12 mesi almeno 4 determinazioni di HBV-DNA
- Percentuale di pazienti afferenti per recente riscontro di HBsAg-positività che hanno effettuato in 12 mesi almeno 4 determinazioni di ALT
- Percentuale di pazienti afferenti per recente riscontro di HBsAg-positività con HBeAg negativo, con ALT persistentemente nella norma e HBV-DNA < 2000 UI/ml
- Distribuzione percentuale dei pazienti già seguiti nei vari stadi (fasi) di infezione cronica

II step. Indicazione alla biopsia epatica in pazienti con epatite cronica B

- Percentuale di pazienti in fase di immunotolleranza, di età > 30 anni e/o con storia familiare di epatocarcinoma e/o di etnia asiatica sottoposti ad epatobiopsia
- Percentuale di biopsie effettuate sul totale dei pazienti con infezione cronica da HBV
- Percentuale di pazienti sottoposti a elastogramma mediante Fibroscan

III step. Inizio terapia antivirale

- Percentuale di pazienti HBsAg-positivi, HBeAg-positivi o HBeAg-negativi, con HBV-DNA >2.000 UI/ml e malattia necro-infiammatoria epatica di grado moderato-severo e/o fibrosi moderata, e/o con ALT superiore al valore massimo normale che iniziano il trattamento antivirale
- Percentuale di pazienti in fase di immunotolleranza di età >30 anni e/o con storia familiare di epatocarcinoma e/o di etnia asiatica che iniziano il trattamento antivirale
- Percentuale di pazienti portatori cronici inattivi con incremento di ALT > 2 vn ed HBV-DNA > 20000 UI/ml che iniziano il trattamento antivirale
- Percentuale di pazienti con cirrosi epatica compensata o scompensata **che non iniziano** il trattamento antivirale ed analisi delle motivazioni

IV step. Regimi terapeutici prescritti

- Percentuale di pazienti che inizia un regime di terapia di prima linea con PEG-Interferone
- Percentuale di pazienti che completa 48 settimane di terapia con PEG-Interferone
- Percentuale di pazienti che interrompe a 24 settimane la terapia con PEG-Interferone
- Percentuale di pazienti che inizia un regime di terapia di prima linea con NA
- Percentuale di pazienti con diagnosi di cirrosi che inizia una terapia di prima linea con NA
- Distribuzione percentuale di PEG-Interferone e di NAs prescritti nel periodo di monitoraggio (primi 12 mesi)* sia nei pazienti naive al trattamento sia nei pazienti già in trattamento
- Appropriatezza prescrittiva secondo il PDTA in essere

V step. Valutazione della risposta virologica alla terapia

- Percentuale di pazienti in trattamento con PEG-Interferone che presentano una non-risposta primaria o una risposta virologica
- Percentuale di pazienti in trattamento con NAs che presentano una non-risposta primaria, una risposta virologica parziale, un breakthrough virologico, una resistenza di HBV a NA, o nei quali è richiesta la sospensione di un NA
- Percentuale di switch terapeutici (per tossicità, non-risposta, resistenza, scarsa aderenza)
- Aderenza alla terapia

VI step. Prestazioni erogate

- N. Day Service effettuati
- N. visite ambulatoriali (1 visite e controlli programmati)

- N. visite ambulatoriali urgenti (per effetti collaterali, scompensi)
- N. consulenze di altri specialisti ospedalieri per comorbidità
- N. follow up terapeutici ambulatoriali
- N. ricoveri in Day Hospital per pazienti “critici” (ad es. cirrosi con co-morbidità)
- N. ricoveri ordinari per complicanze e/o fasi di scompenso della patologia epatica

VII step. Valutazione dei costi annuali dei trattamenti prescritti

- Valutazione farmacoeconomica dei costi diretti dei trattamenti prescritti