



# **PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI**

## **Globalizzazione, Migrazione, Salute e Vaccini**

Giovedì 6 novembre 2008, ore 08.30 – 16.30

**CAMERA DEI DEPUTATI**  
**Palazzo Marini - Sala delle Conferenze**  
Via del Pozzetto, 158 Roma

### **EPATITE B: PREVENIRE E' MEGLIO CHE CURARE**

**Prof. Antonio Gasbarrini; Dott.ssa Francesca R. Ponziani**

Dipartimento di Medicina Generale

Policlinico A. Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'infezione da virus dell'epatite B colpisce attualmente tra i 350 e i 450 milioni di persone nel mondo, provocando 1 milione di morti l'anno.

Alcuni Paesi come l'Asia e l'Africa vengono definiti ad alta endemia ed è per questo che oggi l'epatite B, con le sue conseguenze, è da considerarsi tra le patologie "riemergenti", incentivate soprattutto dal processo di globalizzazione e dai flussi migratori che si registrano verso il nostro Paese.

In Italia, dopo l'introduzione nel 1991 della vaccinazione obbligatoria per tutti i neonati e i dodicenni, la percentuale di casi di malattie croniche di fegato attribuiti all'HBV è passata da oltre 50% a circa 13%. L'Italia è, quindi, tra i Paesi a basso livello di endemia, con una prevalenza di portatori stimata intorno al 1.5%, un'incidenza annua d'infezioni acute sintomatiche pari a 1-2 nuovi casi per 100000 abitanti e un quasi totale azzeramento delle infezioni in età infantile.

Il medico, svolge un ruolo fondamentale nel processo di *counseling*, informando il paziente riguardo le modalità di trasmissione dell'infezione e le misure preventive in grado di arginarla, sia nell'identificazione dei soggetti a rischio a cui rivolgere le pratiche di *screening*, al fine d'identificare il più precocemente possibile gli individui infetti.

Una volta instauratasi l'infezione, la corretta gestione clinica del paziente assume un significato primario, ed ha come primo step la valutazione dell'attività della stessa infezione virale e della presenza di fattori che possano accelerarne il decorso, oltre che dello stato di compromissione della funzionalità epatica.

Inoltre, è opportuno distinguere tra coloro i quali, seppur avendo contratto l'infezione, possono essere definiti "portatori" senza evidenza di attività della malattia, e coloro che invece presentano uno stato cronico di danno epatico, in modo tale da scegliere l'iter di follow-up e di trattamento più adeguati.

Per quanto concerne la terapia, infatti, bisogna ricordare che l'evoluzione delle conoscenze in campo virologico, farmacologico e tecnologico ha permesso di avere oggi a disposizione dei farmaci che possano, nella maggior parte dei casi, arginare l'infezione e il danno che da essa deriva, seppur non di guarirla (i casi di sieroconversione sono molto rari). Inoltre, soprattutto nel caso specifico di pazienti immunocompromessi, un approccio terapeutico preventivo effettuato con la giusta tempistica può evitare la riattivazione dell'infezione virale e, conseguentemente, lo sviluppo di una malattia epatica conclamata, fino all'evoluzione cirrotica. Sono, tuttavia, terapie che hanno un elevato costo sia dal punto di vista del paziente, in termini di effetti collaterali e di notevole durata (persino tutta la vita), sia dal punto di vista economico-sanitario.

Prevenire l'epatite B rimane quindi un obiettivo importante da perseguire nella fase pre-infettiva, mentre in seguito all'instaurarsi dell'infezione ed in presenza di danno epatico (o in caso d'immunocompromissione) la terapia medica diventa necessaria, in attesa di un futuro in cui saranno disponibili ulteriori strumenti di cura, più efficaci e tollerabili.

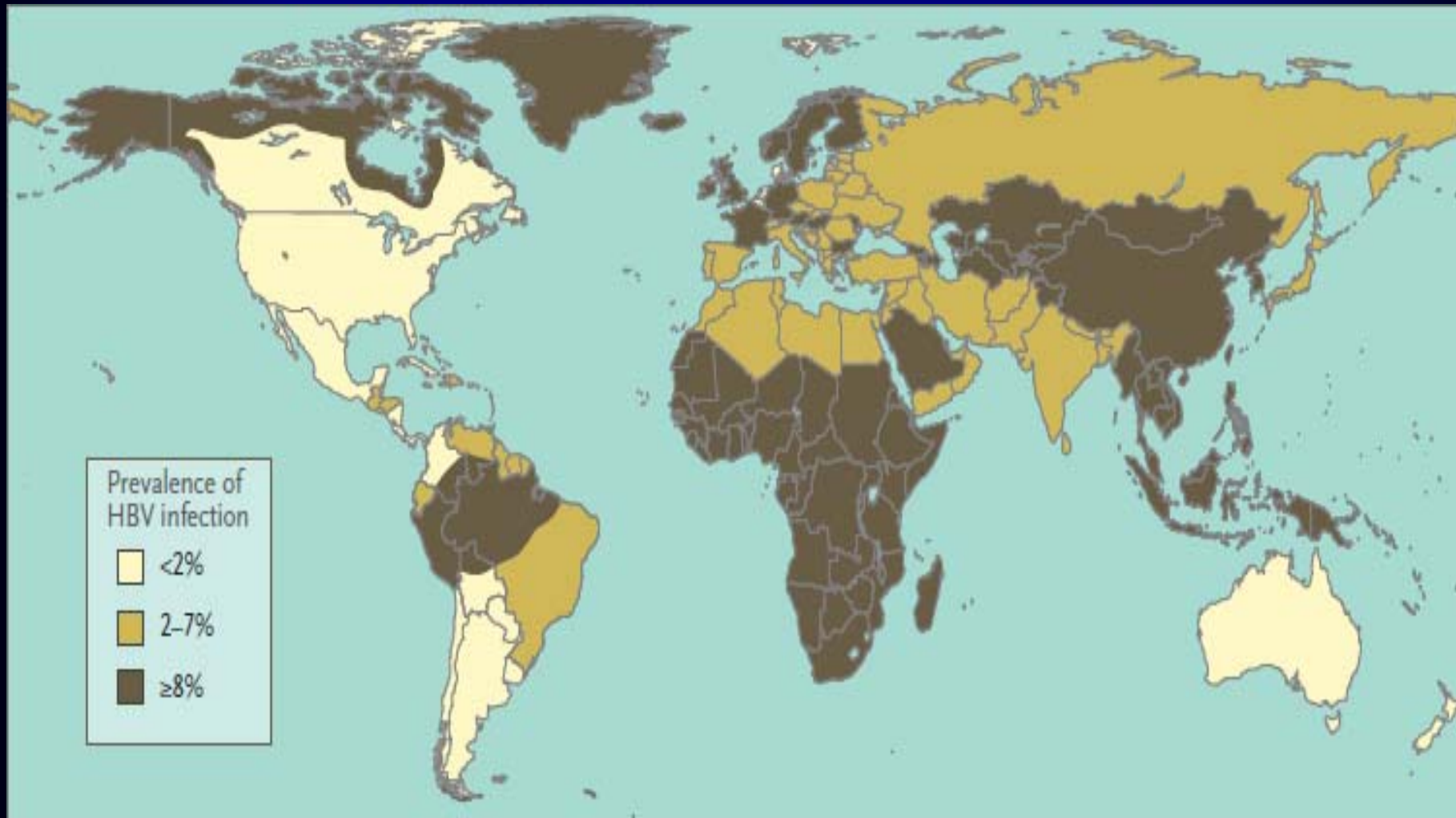
*Associazione Culturale “Giuseppe Dossetti”*  
**Patologie Emergenti e Riemergenti:**  
**Globalizzazione, Migrazione, Salute e Vaccini**  
*6 novembre 2008, Roma*

**EPATITE B:**  
**“PREVENIRE È MEGLIO CHE  
CURARE”**

**Antonio Gasbarrini**

*Dipartimento di Medicina Interna*  
*Policlinico Gemelli, Università Cattolica, Roma*

# HBV: Epidemiologia



# HBV: Trasmissione

---

**HBV è presente in tutti i fluidi corporei degli individui infetti:**

*sangue, saliva, seme, secrezioni vaginali, perspirazione, latte materno, lacrime, urine*

**Può sopravvivere per più di 7 giorni sulle superfici!**

# HBV: Trasmissione

2 modalità di trasmissione:



**VERTICALE**

(Aree ad elevata endemia)

**Perinatale**

- Da madri HbsAg-HBeAg positive

**ORIZZONTALE**

(Aree a bassa endemia)

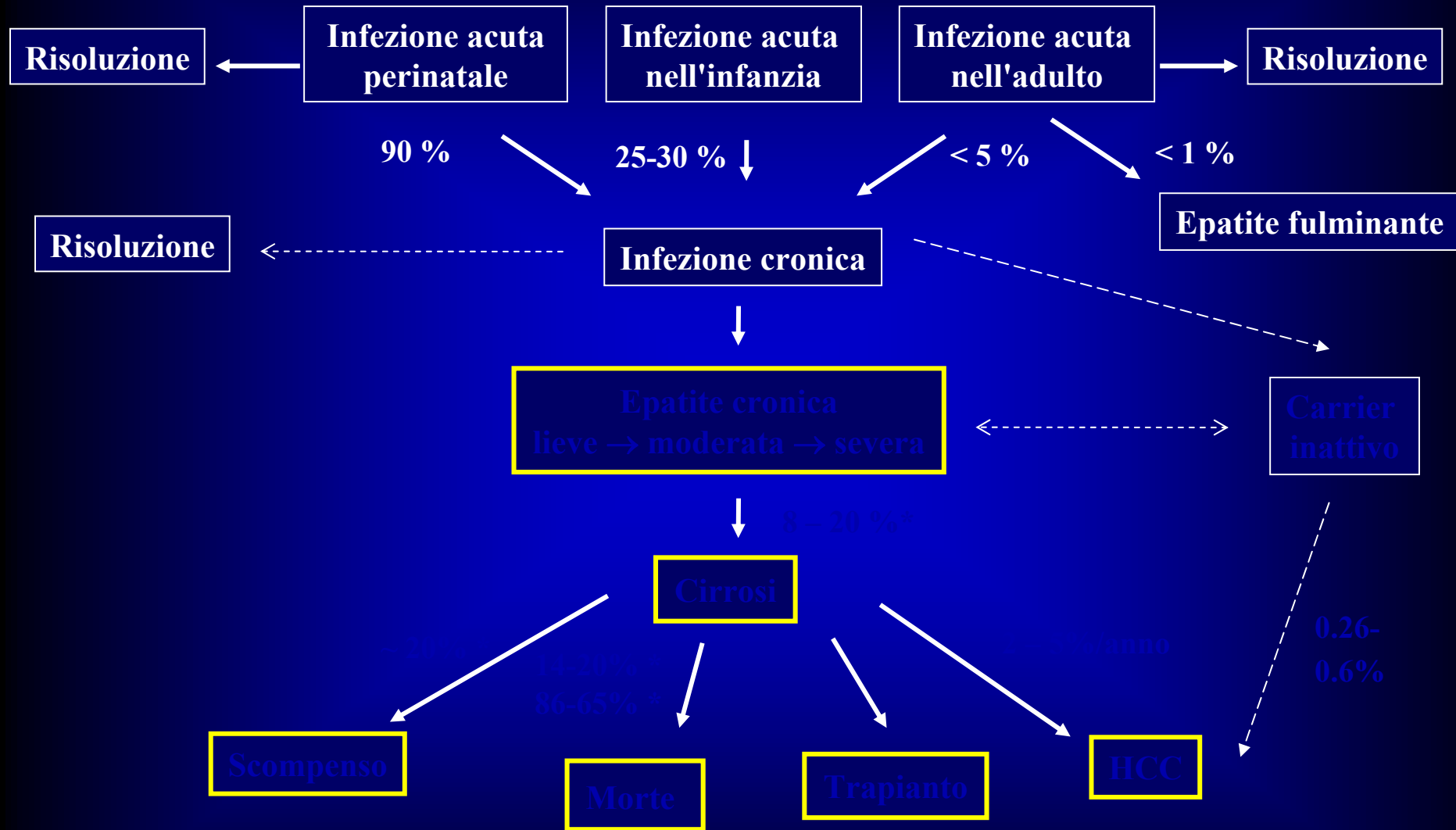
**Adulti o**

**bambini con familiari affetti:**

- Materiale ematico o trasfusioni
  - Attività sessuale
  - Droghe e.v.
- Piercing, tatuaggi, trattamenti estetici
  - Strumenti medici contaminati
  - Donatori d'organi infetti
  - Professionale



# Infezione da HBV: Storia Naturale



Hoofnagle et al., *Hepatology* 2007

D. Yiu Kuen But, *World J Gastroenterol* 2008

EASL Clinical Practice Guidelines, *J Hepatol* 2009 (in press)

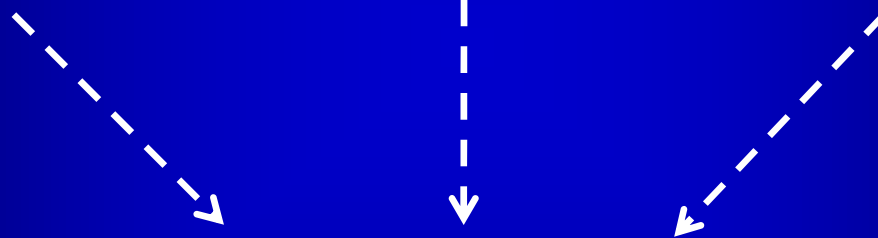
\* **incidenza per 5 anni**

# Epatite cronica: immunopatogenesi

**ETA'**  
(5% adulti,  
90% neonati,  
30% bambini)

**GENOTIPO  
VIRALE**

**FALLIMENTO  
CLEARANCE  
VIRALE  
da parte del s.i.**



**TRANSIZIONE**

**infezione acuta**



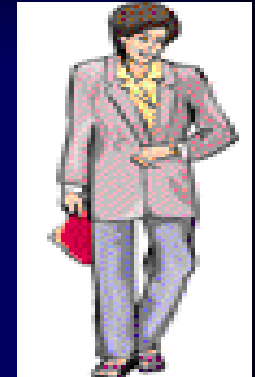
**infezione cronica**





**FASE DI  
IMMUNO-  
TOLLERANZA**

**FASE DI  
IMMUNO-  
REATTIVITA',  
*EPATITE  
CRONICA  
HBeAg+***



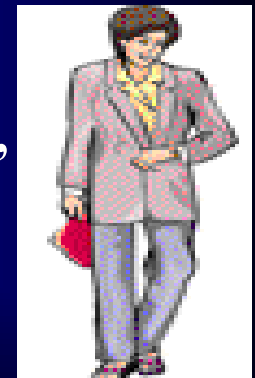
*Flare ALT  
HBV-DNA  
Linfociti T specifici*

**CIRROSI**

**HBsAg-  
Anti-HBc+  
*INFEZIONE  
OCCULTA***

***CARRIER INATTIVO  
(HBsAg+, HBV DNA-)***

**FASE DI  
HBeAg  
NEGATIVITA',  
*EPATITE  
CRONICA  
HBeAg-***



**SIEROCONVERSIONE  
Anti-HBs+  
*RISOLUZIONE***

# La condizione di “portatore occulto”

---

- HBsAg-, HBV-DNA-, antiHBc+, antiHBs±
- Persistenza dell'HBV-DNA nel tessuto epatico
- Altrimenti detti “*Portatori occulti*”

Prognosi favorevole: non progressione a  
cirrosi o HCC

**SUSCETTIBILE DI RIATTIVAZIONE**

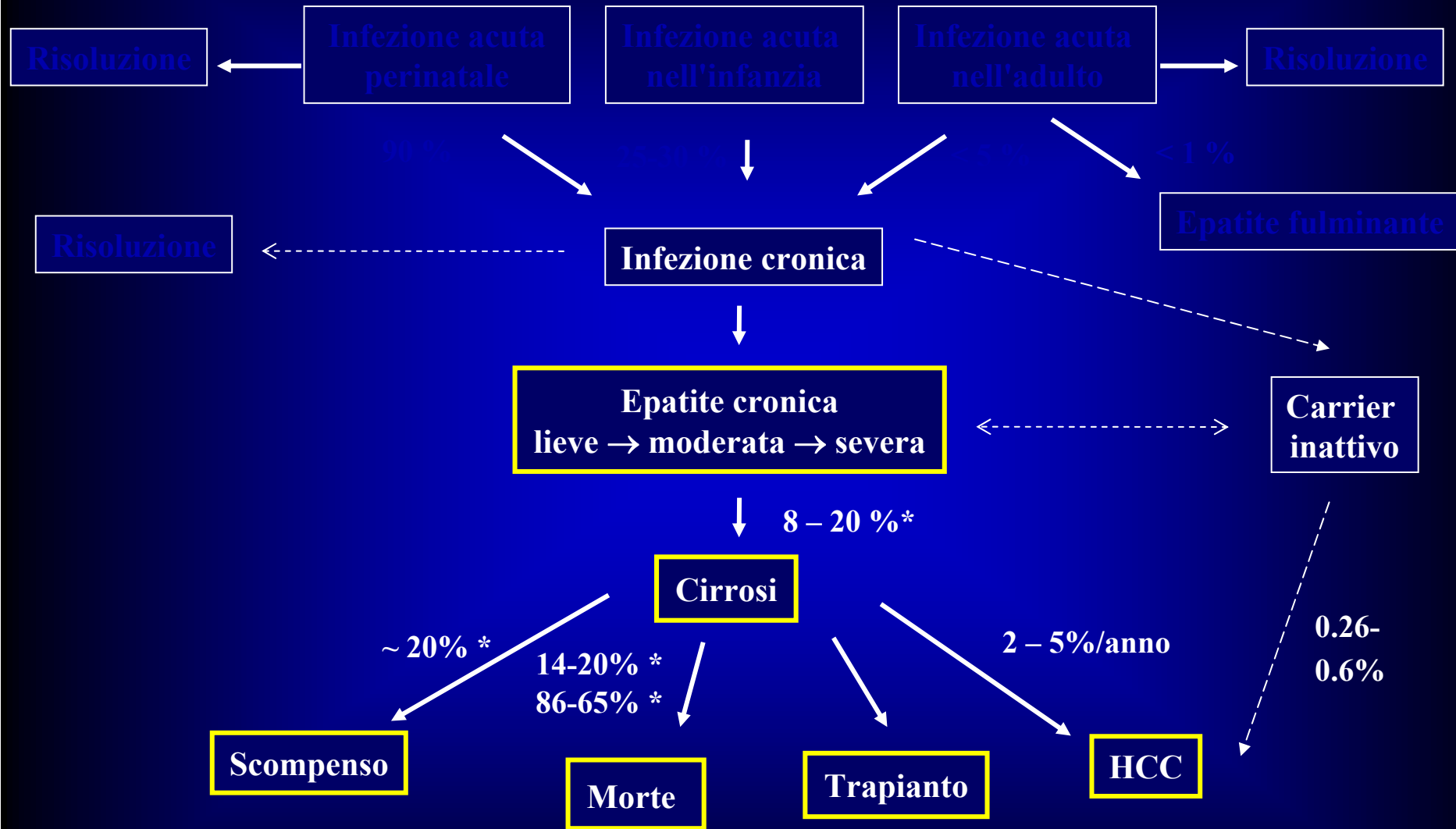
# HBV: Infezione occulta

---

*“La persistenza a lungo termine del genoma virale nel tessuto epatico (ed, in alcuni casi, anche nel siero) in individui HbsAg negativi”*

- I portatori occulti possono trasmettere l'infezione
- I portatori occulti, se immunosoppressi, possono andare incontro ad una riattivazione della replicazione virale
- L'infezione occulta è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma

# Infezione da HBV: Storia Naturale



Hoofnagle et al., *Hepatology* 2007

D. Yiu Kuen But, *World J Gastroenterol* 2008

EASL Clinical Practice Guidelines, *J Hepatol* 2009 (in press)

\* **incidenza per 5 anni**

# HBV e HCC

---

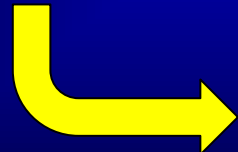
## HBV carcinogenesi

### Via DIRETTA

Integrazione DNA virale nel  
genoma epatocitario



Geni coinvolti nella  
proliferazione cellulare +  
instabilità cromosomica

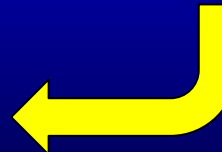


### Via INDIRECTA

Continuo danno epatocitario e  
rigenerazione



Accumulo mutazioni critiche  
nel genoma epatocitario



*Proteine regolatrici  
HBX e PreS2*



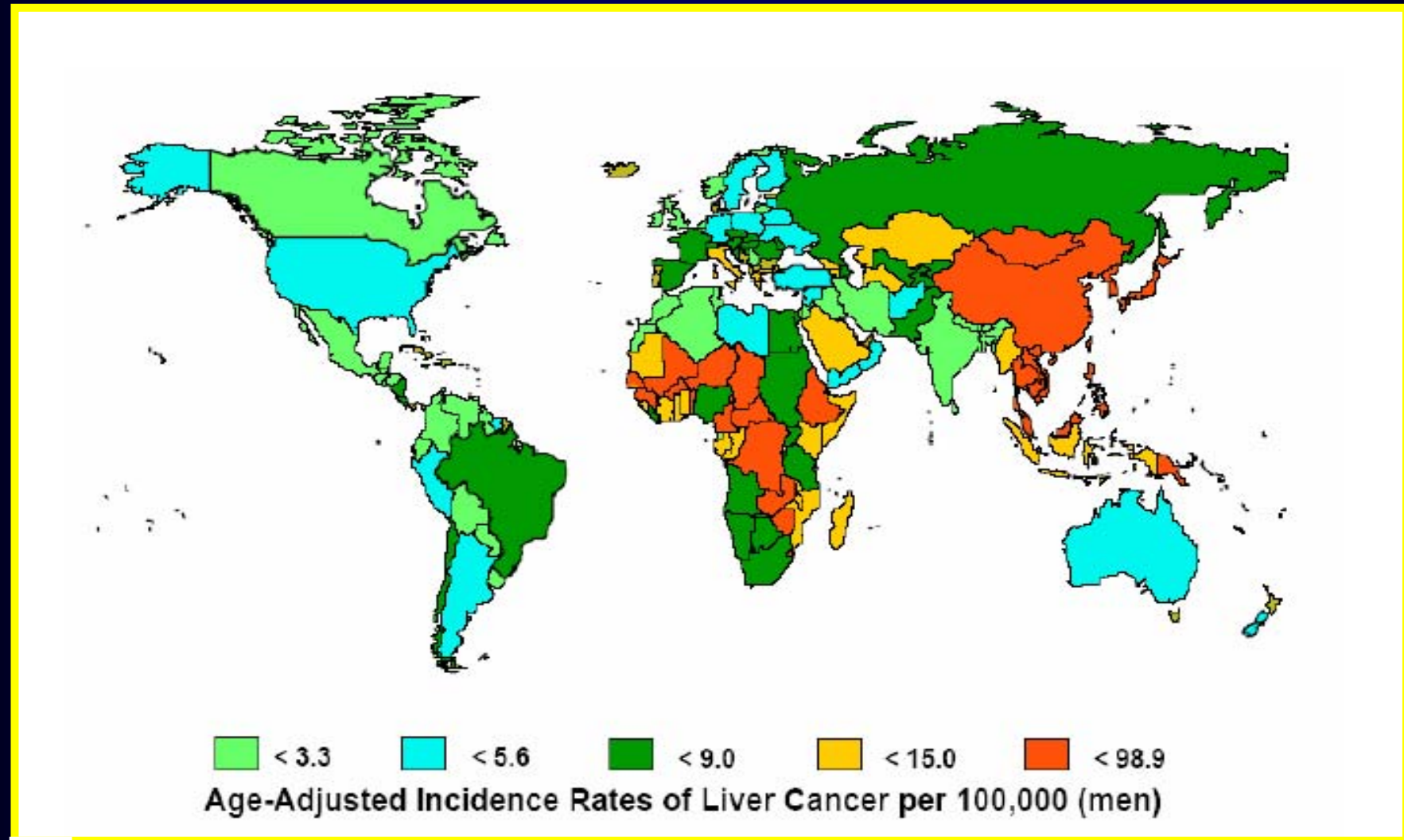
**VANTAGGIO  
PROLIFERATIVO  
E SVILUPPO HCC**

But DYK et al. *World J  
Gastroenterol* March 21, 2008

# HCC is among the Most Common Cancers Worldwide (2000)

<i>Incidence (%)</i>		<i>Mortality (%)</i>	
Lung	12.4	Lung	17.7
Breast	10.5	Stomach	10.4
Colon	9.4	<u>Liver</u>	<b>8.8</b>
Stomach	8.7	Colon	7.9
<u>Liver</u>	<b>5.6</b>	Breast	6.0

# HCC EPIDEMIOLOGY



**ETHIOLOGICAL AGENTS: *HBV, HCV, ETOH, AFLATOXIN.***



# AISF Epidemiological Survey 2004

*Mortality rates in Italy*

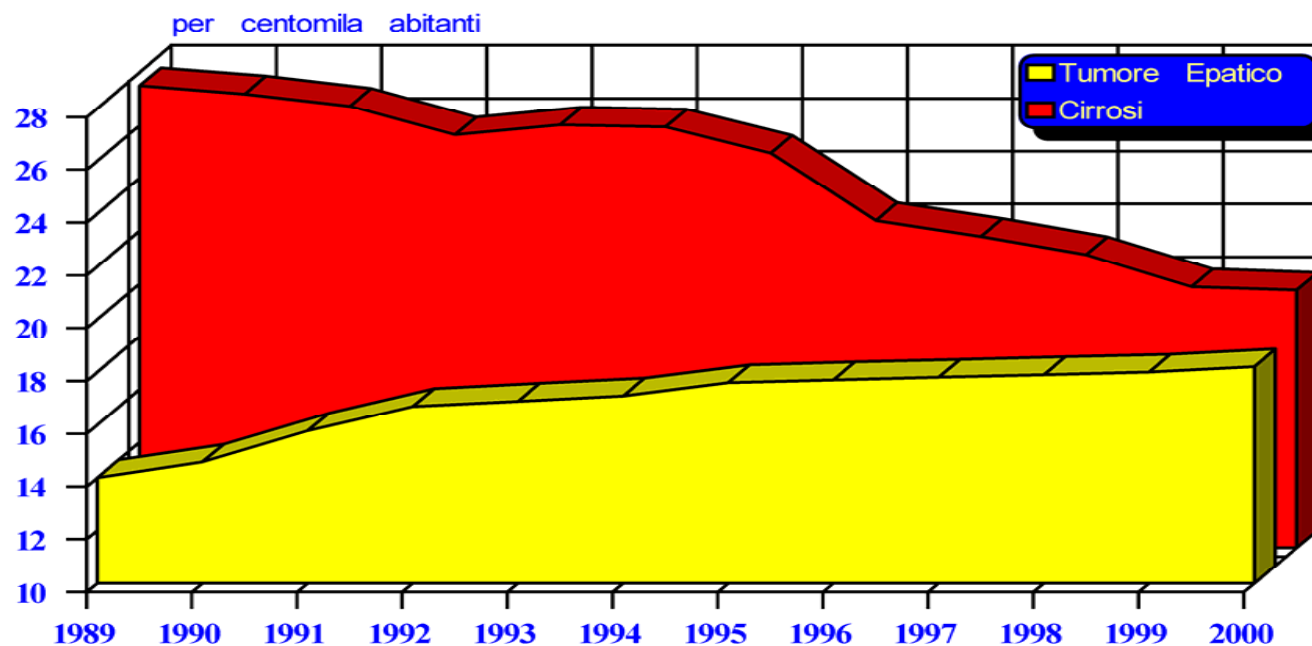
1969: 4.8/100.000

2000: 17/100.000

*Overall Mortality in Italy*

2000 = 10.144 deaths

## Tassi di mortalità per cirrosi epatica e tumore epatico: Italia 1989-2000





# **Infezione da HBV: Che fare?**

# HBV: che fare?

---

- Prevenzione e *counseling*
- Valutazione e gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV
- Trattamento dell'epatite B cronica:  
*CHI trattare?*  
*COME trattare?*

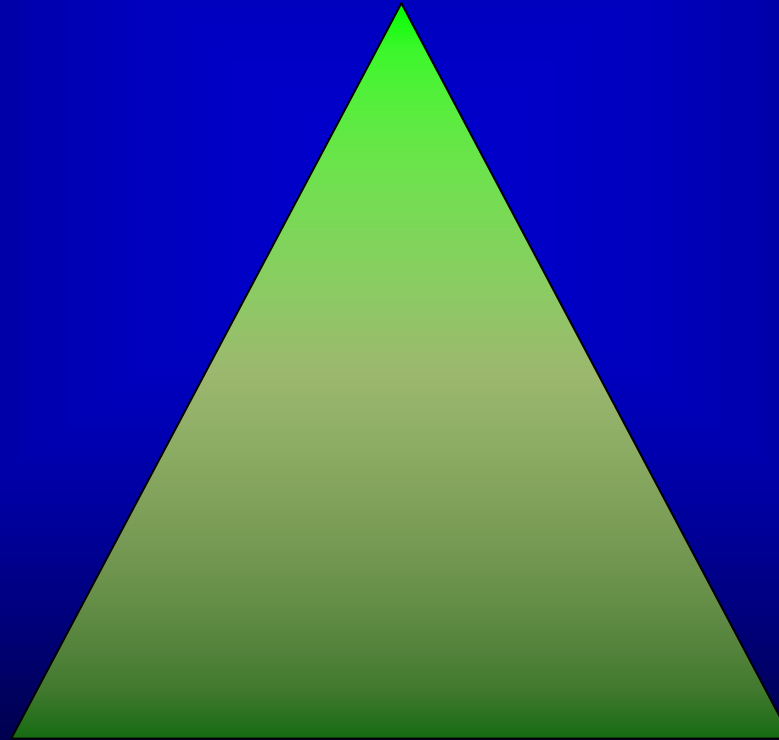
# HBV: Prevenzione

---

**Modificare lo  
stile di vita**

**Vaccinazione**

**Screening**



# HBV: controllo stile di vita

2 modalità di trasmissione:



**VERTICALE**

(Aree ad elevata endemia)

**Perinatale**

- Da madri HbsAg-HBeAg positive

**ORIZZONTALE**

(Aree a bassa endemia)

**Adulti o**

**bambini con familiari affetti:**

- Materiale ematico o trasfusioni
  - Attività sessuale
  - Droghe e.v.
- Piercing, tatuaggi, trattamenti estetici
  - Strumenti medici contaminati
  - Donatori d'organi infetti
  - Professionale



# HBV: Prevenzione

---

## MODIFICARE LO STILE DI VITA:

- *Evitare rapporti sessuali occasionali non protetti*
- *Evitare promiscuità negli oggetti personali “a rischio”  
(rasoi etc.)*
- *Utilizzare siringhe monouso*
- *Personale sanitario: osservare le norme anti-contagio e di sterilizzazione, utilizzare i presidi di barriera*

# Raccomandazioni per chi ha già contratto l'infezione

**Table 3. Recommendations for Infected Persons Regarding Prevention of Transmission of HBV to Others**

Persons who are HBsAg-positive should

- Have sexual contacts vaccinated
- Use barrier protection during sexual intercourse if partner not vaccinated or naturally immune
- Not share toothbrushes or razors
- Cover open cuts and scratches
- Clean blood spills with detergent or bleach
- Not donate blood, organs or sperms

Children and adults who are HBsAg-positive:

- Can participate in all activities including contact sports
- Should not be excluded from daycare or school participation and should not be isolated from other children
- Can share food, utensils or kiss others

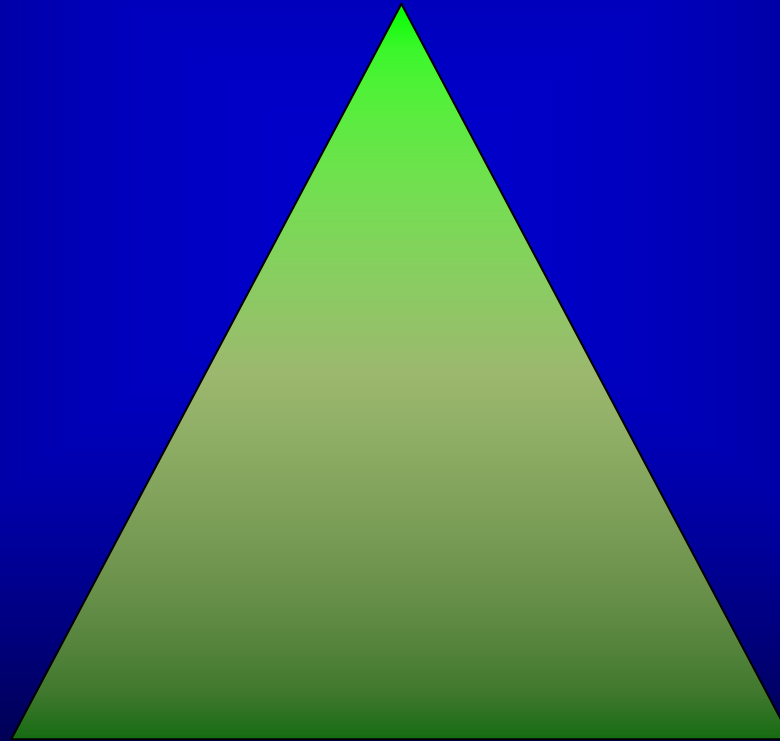
# HBV: Prevenzione

---

**Modificare lo  
stile di vita**

**Vaccinazione**

**Screening**



# HBV: Screening

**Table 2. Groups at High Risk for HBV Infection Who Should Be Screened<sup>9</sup>**

- Individuals born in areas of high<sup>#</sup> and intermediate prevalence rates<sup>†</sup> for HBV including immigrants and adopted children<sup>^\*</sup>
  - South Asia (except Sri Lanka)
  - Africa
  - South Pacific Islands
  - Middle East (except Cyprus)
  - European Mediterranean: Greece, Italy, Malta, Portugal and Spain
  - The Arctic (indigenous populations)
  - South America: Argentina, Bolivia, Brazil, Ecuador, Guyana, Suriname, Venezuela and Amazon region of Colombia and Peru
  - Independent states of former Soviet Union
  - Eastern Europe, including Russia, except Hungary
  - Caribbean: Antigua and Barbuda, Dominica, Dominican Republic, Granada, Haiti, Jamaica, Puerto Rico, St. Kitts and Nevis, St. Lucia, St. Vincent and Grenadines, Trinidad and Tobago and Turks and Caicos.
- Other high risk groups recommended for screening
  - Household and sexual contacts of HBsAg-positive persons\*
  - Persons who have ever injected drugs\*
  - Persons with multiple sexual partners or history of sexually transmitted disease\*
  - Men who have sex with men\*
  - Inmates of correctional facilities\*
  - Individuals with chronically elevated ALT or AST\*
  - Individuals infected with HCV or HIV\*
  - Patients undergoing renal dialysis\*
  - All pregnant women

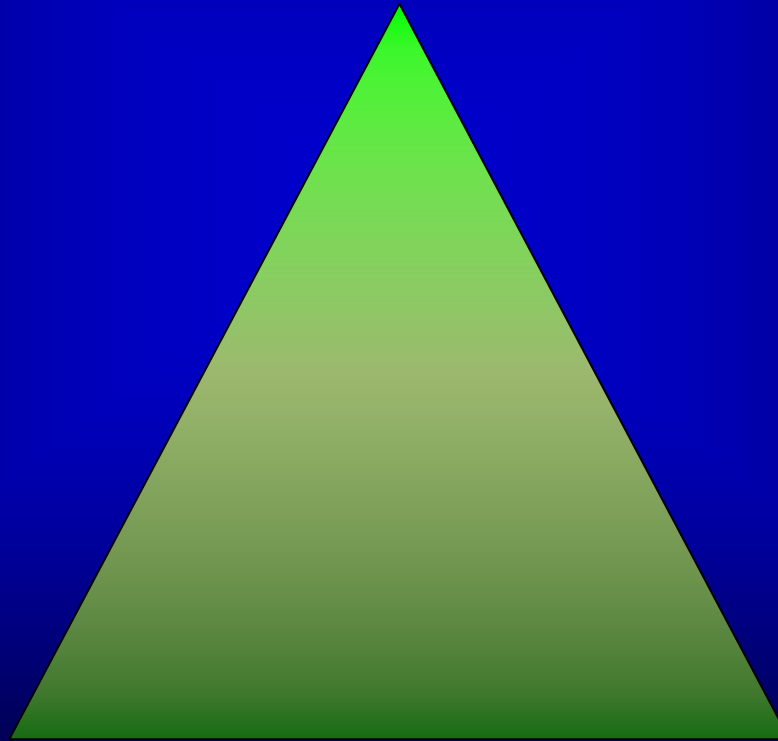
Test per  
*HBsAg*  
e *anti-HBs*



# HBV: Prevenzione

---

**Modificare lo  
stile di vita**



**Vaccinazione**

**Screening**

# Vaccinazione per HBV in Italia

*Da introduzione della vaccinazione obbligatoria (1991):*

- Riduzione dei casi di malattie croniche di fegato attribuiti all'HBV: → **da 50% a circa 13%**
- Riduzione della prevalenza dei portatori cronici: → **1,5%**
- Riduzione dell'incidenza annua d'infezioni acute sintomatiche: → **1-2/100.000 abitanti**
- Quasi totale azzeramento delle infezioni in età infantile

*..ma l'incidenza di infezione da HBV in Italia ha subito un incremento negli ultimi anni dovuto all'aumento dei flussi migratori*

# HBV: CHI vaccinare?

---

**In Italia obbligatorio nell'infanzia**

- **Soggetti ad elevato rischio d'infezione, se sieronegativi (*personale medico sanitario, partner di infetti, emodializzati, soggetti in attesa di trapianto..*)**
- **Neonati di madri infette: HBIG + vaccinazione alla nascita, in seguito seguire lo schema raccomandato**

# HBV: che fare?

---

- Prevenzione e *counseling*
- Valutazione e gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV
- Trattamento dell'epatite B cronica:  
*CHI trattare?*  
*COME trattare?*

# HBV: Infezione cronica e portatori

	<b>INFEZIONE CRONICA</b>	<b>CARRIER ATTIVI</b>	<b>CARRIER INATTIVI</b>
<b>HBsAg</b>	+ (6 mesi)	+ (>6 mesi)	+ (> 6 mesi)
<b>HBeAg</b>	+/-	-	-
<b>Anti HBe</b>	+/-	+	+
<b>AntiHBs</b>	-	-	-
<b>Anti HBc</b>	+	+	+
<b>HBV-DNA siero</b>	>2000 se HBeAg- >20.000 se HBeAg+	>20.000	<2000
<b>HBV-DNA tessuto</b>	+	+	+
<b>Transaminasi</b>	↑ (persistente o intermittente)	normali	normali
<b>Biopsia epatica: attività infiammatoria</b>	presente	presente (>90%)	assente (>50%)

AASLD HBV Guidelines, *Hepatology* 2007

AISF: *Profilassi e terapia dell'epatite B nei pazienti immunocompromessi* 2005

# Epatopatia cronica da HBV

---

- **Anamnesi ed Esame Obiettivo**
- **Funzionalità epatica** → *Emocromo completo con conta piastrinica, enzimi epatici e PEC*
- **Replicazione virale** → *HBeAg/anti-HBe, HBV DNA*
- **Escludere co-infezioni** → *anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV (se a rischio)*
- **Screening per l'HCC** → *αFP ed Ecografia epatica*

AISF Guidelines 2007

AASLD HBV Guidelines, *Hepatology* 2007

# HBV: che fare?

---

- Prevenzione e *counseling*
- Valutazione e gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV
- Trattamento dell'epatite B cronica:  
*CHI trattare?*  
*COME trattare?*

# OBIETTIVI TERAPEUTICI

---

## 1) Acquisire un controllo duraturo dell'infezione

- *viremia < 2000 IU/ml*
- *sieroconversione anti-Hbe*
- *sieroconversione anti-HBs*



### **Peg IFN:**

20-30% dei pazienti  
trattati per 12 mesi

- *viremia < 60 IU/ml per ↓  
resistenze*



### **Analoghi Nucleosidici (NA):**

65-90% dei pazienti  
dopo 12 mesi

## 2) Curare l'epatite

- *persistente normalizzazione delle transaminasi*



# Terapie Disponibili

IFN

NA

Table 11. Comparison of Approved Treatments of Chronic Hepatitis B

	IFN $\alpha$	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine
Indications					
HBeAg+, normal ALT	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated
HBeAg+ chronic hepatitis	Indicated	Indicated <sup>†</sup>	Indicated	Indicated	Indicated <sup>†</sup>
HBeAg- chronic hepatitis	Indicated	Indicated <sup>†</sup>	Indicated	Indicated	Indicated <sup>†</sup>
Duration of treatment					
HBeAg+ chronic hepatitis	4-12 months#	≥ 1 year**	≥ 1 year**	≥ 1 year**	≥ 1 year**
HBeAg- chronic hepatitis	1 year	> 1 year	> 1 year	> 1 year	> 1 year
Route	Subcutaneous	Oral	Oral	Oral	Oral
Side effects	Many	Negligible	Potential Nephrotoxicity	Negligible	Negligible
Drug resistance	-	~20%, year 1 ~70%, year 5	None, year 1 29%, year 5	<1% up to year 2 <sup>^</sup>	~25% up to year 2
Cost*	High	Low	Intermediate	High	Intermediate

\*Based on treatment duration of 1 year

#PegIFN approved for 12 months

\*\*Treatment for at least 12 months continuing for at least 6 months after anti-HBe seroconversion

<sup>^</sup>Entecavir resistance reported within year 1 in patients with prior lamivudine resistance

<sup>†</sup>Not preferred drug due to high rate of resistance

# COME trattare?

---

- 1) Valutare i fattori associati
- 2) Trattare in base allo stadio della malattia
- 3) Definire una strategia terapeutica specifica per ciascun paziente
- 4) *Follow-up* e valutazione della risposta

# Fattori associati

---

**La progressione della malattia è influenzata da:**

## Fattori non modificabili

- Età avanzata
- Sesso maschile
- Suscettibilità genetica
- HBV genotipo C
- Mutazioni virali

## Fattori modificabili

- Carica virale
- Co-infezioni (HDV, HCV, HIV)
- Fattori metabolici (steatosi-obesità)
- Consumo di alcool

# COME trattare?

---

- 1) Valutare i fattori associati
- 2) Trattare in base allo stadio della malattia
- 3) Definire una strategia terapeutica specifica per ciascun paziente
- 4) *Follow-up* e valutazione della risposta

# Trattare il paziente in base allo stadio e all'attività di malattia: epatite cronica

---

## PAZIENTI HbeAg+:

→ HBV-DNA > 20,000 IU/mL  
+ ↑ALT X 2

*oppure*

+ ↑ALT < X 2 e almeno  
fibrosi moderata alla  
biopsia epatica

## PAZIENTI HbeAg-:

→ HBV-DNA > 2,000 IU/mL  
+ ↑ALT X 2

*oppure*

+ ↑ALT < X 2 e almeno  
fibrosi moderata alla  
biopsia epatica

# Trattare il paziente in base allo stadio e all'attività di malattia: cirrosi

---

## CIRROSI COMPENSATA:

→ HBV-DNA > 200 IU/MI indipendentemente dai livelli di ALT

→ HBV-DNA < 200 IU/mL monitoraggio senza iniziare trattamento

*Arrestare o rallentare la progressione di malattia e prevenire le riacutizzazioni (→scompenso)*

# Trattare il paziente in base allo stadio e all'attività di malattia: cirrosi

---

## CIRROSI SCOMPENSATA:

- Valutazione integrata con centro trapianti e *liver unit*
- Valutare ad ogni momento il reale beneficio/necessità

# COME trattare?

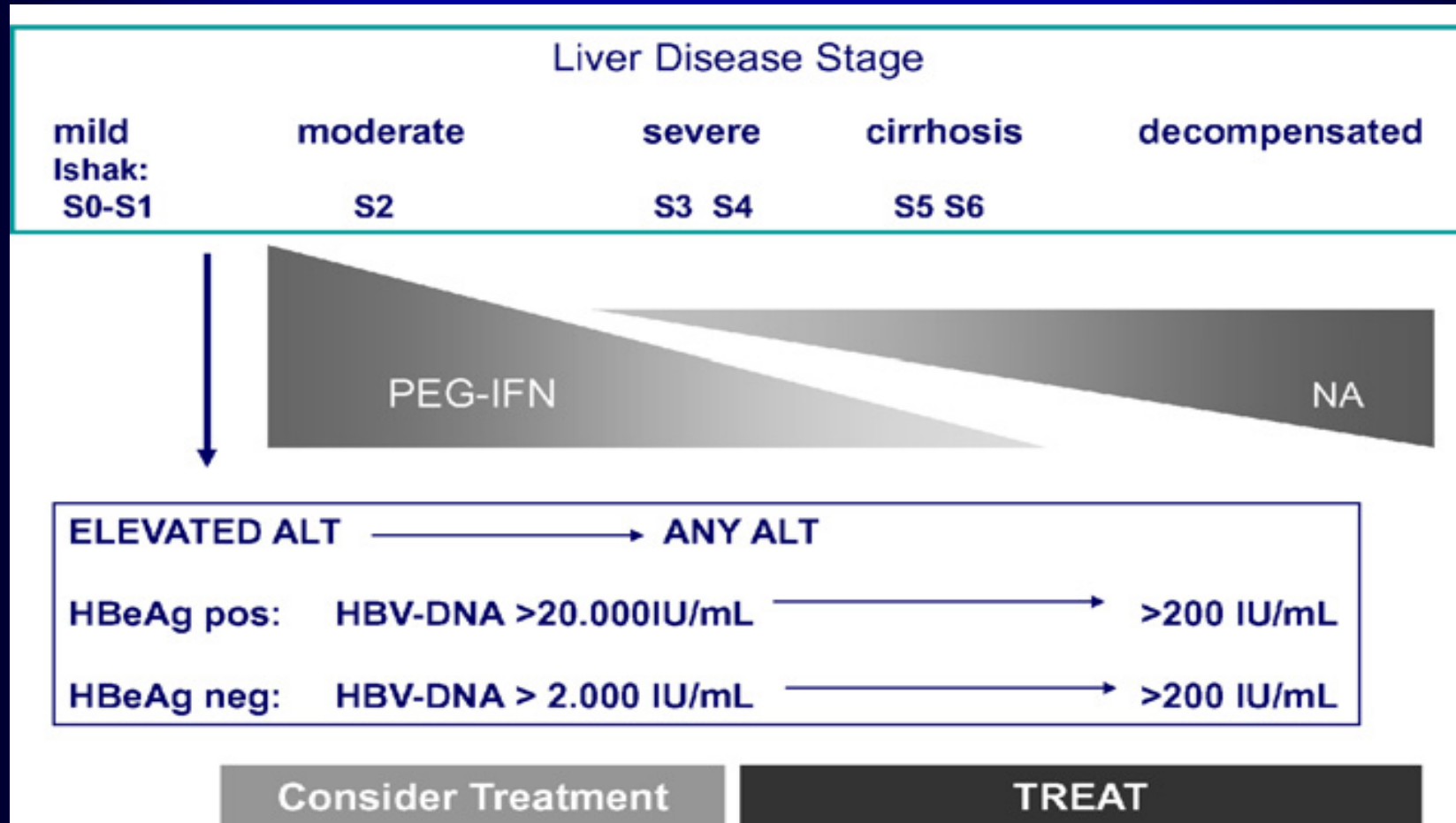
---

- 1) Valutare i fattori associati
- 2) Trattare in base allo stadio della malattia
- 3) Definire una strategia terapeutica specifica per ciascun paziente
- 4) *Follow-up* e valutazione della risposta



# Definire una strategia di trattamento

## *Il Paradigma di Stresa (AISF-SIMIT-SIMAST)*



# Definire una strategia di trattamento

---

## PAZIENTI NON CIRROTTICI

*<F3: monitoraggio o trattamento con IFN*

*≥F3: IFN o NA se il paziente:*

- è NR a precedente terapia con IFN*
- ha controindicazioni all'IFN*
- è intollerante all'IFN o lo rifiuta*

# Definire una strategia di trattamento

---

## PAZIENTI CON CIRROSI

### Compensata

- *IFN se:* - giovani  
-HBeAg+  
-mai scompenso  
-Non ipert. portale
- *NA ad alta barriera genetica  
monoterapia*

### Scompensata

- *NA terapia combinata  
nucleotidico+nucleosidico*

# Definire una strategia di trattamento

*PER QUANTO TEMPO PROTRARRE LA TERAPIA?*

**IFN**

*Per 12 mesi, ma può essere interrotta dopo 6 mesi se mal tollerata*

**NA**

*Per 6 mesi dopo sieroconversione antiHBe o negativizzazione HBV-DNA*

*Indefinitivamente se non sieroconversione antiHBe ma HBV-DNA <200 UI/ml*

→ *Dopo 6 mesi di Entecavir*

→ *Dopo 12 mesi di Adefovir o Telbivudina*

# Come comportarsi col paziente IMMUNOCOMPROMESSO?

---

- 1. CARRIERS ATTIVI:** iniziare trattamento antivirale (fino alla negativizzazione dell'HbsAg o per tutta la vita)
- 2. CARRIERS INATTIVI:** profilassi con Lamivudina per l'intera durata della chemioterapia, e per 6–12 mesi dopo il termine
- 3. INFEZIONE OCCULTA (HBsAg-/antiHBc+):**
  - Immunospressione lieve: Monitorare l'HBsAg ogni 1–3 mesi trattare se sieroconversione o riattivazione
  - Immunospressione importante: Profilassi con Lamivudina

# COME trattare?

---

- 1) Valutare i fattori associati
- 2) Trattare in base allo stadio della malattia
- 3) Definire una strategia terapeutica specifica per ciascun paziente
- 4) *Follow-up* e valutazione della risposta

# Follow-up

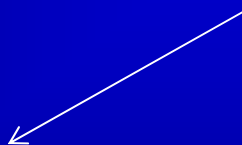
---

## **TERAPIA CON IFN**

*Test per HBeAg/antiHBe  
dopo 24 e 48 settimane*



+



*HBsAg/antiHBs ogni 12 mesi  
sia durante sia dopo termine  
terapia*

## **TERAPIA CON NA**

*HBeAg/antiHBe  
ogni 3 mesi e dopo 6 mesi  
dopo sieroconversione  
HBV-DNA ogni 3 mesi*

### **POST TERAPIA:**

*HBeAg/antiHBe dopo 6 e 12 mesi  
HBV-DNA x 2 in 12 mesi*

# TERAPIA HBV: *il Futuro...*

---

## → **NUOVI ANALOGHI NUCLEOSIDICI/NUCLEOTIDICI:**

Emtricitabina, Tenofovir, Telbivudina (L-dT), Clevudina, Elvucitabina, Valtorcitabina, Amdoxovir, Racivir, LB80380, Alamifovir, MIV 210, Hepavir B

## → **AGENTI IMMUNOMODULATORI:**

APOBEC3G

Vaccinazione terapeutica

Terapia con Cellule Dendritiche

Ligandi del TLR

Terapia con CTL

Citochine

Multifactors activated immune cells (MAICs)

## → **TERAPIA GENICA MIRATA SUL FEGATO**



**PREVENIRE è possibile:**

- 1. Counselling/stile di vita**
- 2. Vaccinazione**

**SCREENING:**

**evitare il contagio e  
identificazione precoce  
degli individui infetti**

**HBV: PERCHE' PREVENIRE  
E' MEGLIO CHE CURARE?**

**INEFFICACIA  
DELLA TERAPIA  
sui ceppi virali  
resistenti**

**COSTI, LUNGA  
DURATA ed EFFETTI  
COLLATERALI della  
terapia**