



1st A.I.S.F. Single Topic

Focus on
**Prophylaxis and therapy of hepatitis B in
immuno-compromised patients**



**“Profilassi e terapia dell’epatite B nei
pazienti immunocompromessi”**

Torino, 13-14 maggio 2005

INDICE

1. Introduzione	3
2. Definizioni	4
2.1 Categorie ed eventi virologici	4
2.2 Categorie cliniche	5
3. Strategie di trattamento	5
4. Opzioni terapeutiche	6
5. Monitoraggio	6
6. Impatto nei diversi ambiti specialistici	6
6.1 Oncologia, Ematologia e Trapianto di cellule staminali emopoietiche	6
6.2 Dialisi, trapianto di rene ed organi solidi (polmone e cuore)	9
6.3 Trapianto di fegato	10
6.4 Reumatologia	11
6.5 HIV	12
7. Conclusioni	13
Bibliografia	16

PROFILASSI E TERAPIA DELL'EPATITE B NEI PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI.

Alfredo Marzano*

Emanuele Angelucci, Piero Andreone, Maurizia Brunetto, Raffele Bruno, Patrizia Burra, Paolo Caraceni, Bruno Daniele, Vito Di Marco, Stefano Fagioli, Paolo Grossi, Pietro Lampertico, Riccardo Meliconi, Alessandra Mangia, Massimo Puoti, Giovanni Raimondo, Antonina Smedile, per l'Associazione Italiana per lo Studio del fegato (A.I.S.F.)

*Coordinatore dell'evento.

1. Introduzione

L'immunodepressione legata alla malattia di base, alla sua terapia o al trapianto può influenzare l'infezione da virus dell'epatite B (HBV), in termini di ripresa di un'infezione latente o di accelerazione di un'epatite cronica preesistente. Le manifestazioni cliniche legate alla riacutizzazione possono spaziare da forme anitteriche autolimitanti, sino ad epatiti potenzialmente fatali nel breve-medio termine, in relazione alla loro cronicizzazione ed al rapido decorso verso lo scompenso. Il quadro epatico, inoltre, può influenzare il proseguimento delle terapie specifiche e la sopravvivenza dei pazienti immunodepressi o trapiantati (1).

Il rischio di eventi clinici si osserva prevalentemente nei *portatori conclamati* di HBV, ma può rendersi evidente anche nella condizione d'infezione "*occulta*", ampiamente descritta nella letteratura specialistica dell'ultimo decennio (2).

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

Questo ha recentemente incoraggiato l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato ad organizzare uno specifico evento sull'argomento, strutturato in forma di Consensus in accordo con le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). **Tabella 1.** Questo convegno, definito come *Prima Single Topic* dell'AISF, si è tenuto a Torino il 13 e 14 maggio del 2005. Le indicazioni riportate successivamente rappresentano le conclusioni emerse durante e dopo il congresso, dalla revisione sistematica della letteratura e dal dibattito multi-disciplinare.

Tabella 1. Livelli di prova e grado di evidenza (PNGL, www.pnlg.it)

Livelli prova da:		Grado di evidenza: procedura raccomandata	
I	RCTs e/o revisioni di RCTs	A	Fortemente
II	da un solo RCT	B	Sì, con dubbi
III	da studi di coorte con controlli storici o loro metanalisi	C	Incertezza
IV	da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D	No
V	Prove da serie di casi senza gruppo di controllo	E	Sconsigliata
VI	Opinione di esperti in linee guida o consensus		

RCT: studi clinici controllati e randomizzati.

2. Definizioni

Notevole rilevanza è stata attribuita alle definizioni virologiche e cliniche legate all'epatite B, in relazione al loro impatto su diagnosi, prevenzione e terapia.

2.1 Categorie ed eventi virologici.

L'infezione cronica da HBV viene definita *conclamata* nei portatori dell'antigene di superficie (HBsAg) ed *occulta* nei soggetti HBsAg-negativi con evidenza di HBV DNA intraepatico e/o sierico.

• **Portatori conclamati del virus B (HBsAg-positivi).**

Tra i portatori conclamati, in accordo con le definizioni internazionali, si possono individuare le seguenti categorie:

1. **portatori attivi**, identificati dalla positività per l'HBeAg o l'antiHBe e da HBV DNA $\geq 5 \log_{10}$ copie/ml (Log) (corrispondenti a circa 17,200 UI/ml, secondo le più recenti standardizzazioni). Questa condizione è associata a malattia nella grande maggioranza dei casi (AIII),
2. **portatori inattivi**, caratterizzati dalla persistente normalità delle transaminasi in un soggetto antiHBe-positivo, associata a livelli viremici inferiori alla soglia precedentemente segnalata (< 5 Log) ed, eventualmente, ad IgM antiHBc < 0.2 IMx Index. Nella maggioranza di questi soggetti il dato istologico, quando disponibile, non evidenzia una malattia epatica significativa (attività necroinfiammatoria < 4 HAI), mentre in una minoranza di casi è possibile evidenziare gli esiti di una malattia cronica (talvolta anche cirrotica) divenuta silente spontaneamente o per effetto della terapia antivirale (3-5)(BIII).

Portatori occulti del virus B (HBsAg-negativi). In questi soggetti la rara determinazione di HBV DNA sierico con tecniche anche molto sensibili e la frequente presenza di marcatori di pregresso contatto col virus B (antiHBc \pm antiHBs), induce a considerare tutti i **soggetti antiHBc-positivi (anti-core)** come *potenziali portatori occulti*. Non esistono, invece, determinanti sierici nella minoranza (20% circa) di soggetti portatori occulti negativi per tutti i marcatori.

Nei portatori (occulti o conclamati) di HBV vengono ritenuti significativi i seguenti *eventi virologici*:

1. nei soggetti **anti-core** (HBsAg-negativi): la ricomparsa dell'HBsAg (**sieroconversione**) (AIII),
2. nei **portatori conclamati** inattivi (HBsAg-positivi): la comparsa di una **viremia significativa (≥ 5 Log)**, che si associa a comparsa di danno epatico legato al virus B (AIII),
3. nei **portatori conclamati** attivi (HBsAg-positivi): la persistenza di una **viremia significativa (≥ 5 Log)**, in quanto frequentemente associata a progressione del danno epatico legato al virus B (AIII),
4. l'incremento di almeno un logaritmo dell'HBV DNA, rispetto al nadir, riconfermato in 2 controlli seriali, come indice di riacutizzazione virale (**rebound**), **in tutte le categorie virologiche** (in corso o meno di profilassi o terapia) (6) (AV). **Tabella 2.**

Tabella 2. Categorie virologiche.

	Portatore attivo (PA)	Portatore inattivo (PI)	Anti-HBc-positivi (anti-core)
HBsAg	positivo	positivo	negativo
HBV DNA siero	≥ 5 Log	< 5 Log	Negativo (>90%)
HBV-DNA Tessuto	positivo	positivo	positivo
antiHBs	negativo	negativo	positivo o negativo
antiHBc	positivo	positivo	positivo
Epatite B	Sì (>90%)	No (>50%)	No*

* in assenza di concause di epatopatia o anamnesi di pregressa epatite cronica da HBV.

2.2 Categorie cliniche

La determinazione della presenza, o meno, di una malattia epatica cronica rappresenta l'evento fondamentale dell'inquadramento diagnostico (**baseline**) (AIII) (**Tabella 3**) e richiede l'utilizzo di tutti gli strumenti normalmente utilizzati in ambito epatologico, compresa, se necessaria, la biopsia epatica transcutanea o transgiugulare nei soggetti con problematiche coagulative (ad esempio soggetti con malattie ematologiche o uremici).

L'inquadramento basale della malattia è molto importante per la scelta terapeutica, in quanto diverso sarà il rischio di eventi clinici significativi o di mortalità legato alla riacutizzazione epatitica nel soggetto con fegato sano, rispetto all'epatopatico cronico (6).

Al fine di uniformare le definizioni si è proposto il termine di:

1. **infezione** (non necessariamente associata alla riacutizzazione epatitica) in caso di presenza di HBV DNA e/o HBsAg determinabili in soggetti originariamente negativi per questi marcatori (AVI).
2. **riacutizzazione epatitica B (epatite)**, in presenza di positività per HBsAg, incremento delle transaminasi al di sopra dei livelli definiti normali e viremia significativa (≥ 5 Log) (AVI).

Tabella 3. Baseline

I livello	II livello			III livello
	Transaminasi alterate	HBsAg-positivi	Anti-core	HBV DNA-positivo e/o epatite cronica
Transaminasi, indici colestasi	ECT addome superiore	HDV	AntiHBe	IgM antiHBc (IMx index)
Emocromo	Glicemia	HBeAg, antiHBe	HBV DNA PCR	Valutare biopsia epatica
Bilirubina totale e frazionata	Profilo lipidico	HBV DNA PCR		
Anti-HCV	INR			
HBsAg, titolo antiHBs, antiHBc	Ferritina			

3. Strategie di trattamento.

Per **profilassi** si è inteso il trattamento con farmaci antivirali di un'infezione inattiva od occulta, finalizzato alla prevenzione della riacutizzazione epatitica. La stessa viene definita:

1. **profilassi universale (PU)**, se attivata sull'intera popolazione a rischio potenziale (portatori inattivi e/o anti-core), oppure
2. **profilassi mirata (PM)**, nel caso in cui venga subordinata alla comparsa di marcatori d'infezione (HBV DNA e/o HBsAg) in assenza di riacutizzazione epatitica, nel caso in cui questi la precedano. **Tabella 4.**

E' stata definita come **terapia (T)** la cura dell'epatite B, manifesta nei portatori attivi o insorta a seguito della ripresa infettiva in soggetti originariamente portatori inattivi o anti-core (AVI).

Tabella 4. Strategie di trattamento.

Condizione virologica originaria	Portatori conclamati attivi	Portatori conclamati inattivi Portatori occulti (anti-core)	
		sì	sì
Infezione	sì	sì	sì
Epatite	sì	no	sì
Trattamento	Terapia	Profilassi	
		Tutta la popolazione	Solo nei pazienti con marcatori d'infezione*
		Universale	Mirata

*Marcatori d'infezione: evidenza di HBV DNA o HBsAg sierici in pazienti originariamente negativi o inattivi.

4. Opzioni terapeutiche

Attualmente i farmaci disponibili sono, in analogia ai soggetti immunocompetenti, gli interferoni (spesso poco tollerati nella condizione d'immunodepressione e nei trapianti, per il potenziale rischio di rigetto) e gli analoghi nucleos(t)idici (AN).

Tra questi ultimi, in particolare, sono al momento disponibili la lamivudina e l'adefovir-dipivoxil nei soggetti senza coinfezione da HIV, associati al tenofovir ed alla emtricitabina in questi ultimi. La lamivudina, è dotata di un potente effetto antivirale ma induce frequentemente (50-60% a 4 anni) la selezione di mutanti farmaco-resistenti (**YMDD**). L'adefovir-dipivoxil, invece, dotato di un'azione antivirale più graduale, induce una minore selezione di mutanti in monoterapia (18% a 4 anni nei pazienti naive e circa il 20% a 2 anni nei portatori della variante YMDD). Nei portatori della variante lamivudina-resistente la combinazione dei due farmaci controlla sinergicamente la selezione dei rispettivi mutanti (7-8).

Le conoscenze acquisite durante la terapia con AN dei soggetti immunocompetenti, trattati in presenza di malattia ed in fase di replicazione virale significativa (≥ 5 Log), hanno segnalato una diretta correlazione tra i valori viremici basali e la selezione di mutanti. In contrasto gli immunodepressi presentano un'alta viremia originaria solo in caso di *terapia* e livelli replicativi ridotti (< 5 Log nei portatori inattivi) o frequentemente nulli (negli anti-core) in corso di *profilassi*. Ne consegue, in questa condizione, una diversa probabilità di sviluppo di mutanti, bilanciata, però, dalla loro possibile selezione precoce (7).

5. Monitoraggio

Una volta attivata la terapia o la profilassi con AN, il monitoraggio andrà eseguito essenzialmente con le transaminasi e l'HBV DNA trimestrale, per valutare *la risposta alla terapia*, da intendere come normalizzazione delle transaminasi e riduzione della viremia, preferenzialmente al di sotto del limite di sensibilità delle tecniche di amplificazione (BV), e *la possibile comparsa di mutanti* (da sospettare in caso di **rebound** della viremia), da trattare precocemente per prevenire gli eventi clinici legati alla riattivazione epatica (AIII)(8).

6. Impatto nei diversi ambiti specialistici

I dati relativi all'epatite B negli immunodepressi si presentano molto disomogenei, sia in termini di definizioni, che di risultati, per cui la produzione delle indicazioni riportate di seguito ha richiesto un forte impegno nella revisione della letteratura ed il ricorso all'opinione degli esperti in caso d'informazioni deficitarie.

Ne è conseguito un forte impulso a promuovere studi finalizzati alla definizione della storia naturale dell'epatite B nell'immunodepresso, alla valutazione, anche prospettica, dei diversi protocolli terapeutici, alla stretta collaborazione tra le diverse branche specialistiche ed, infine, al costante aggiornamento delle indicazioni.

In particolare in tutti gli ambiti è emersa come indispensabile la *stadiazione iniziale (baseline)*, da attuare in tutti i soggetti immunocompromessi, portatori, o meno di HBV (AIII-V).

6.1 Oncologia, Ematologia e Trapianto di cellule staminali emopoietiche

• Presupposti.

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

In *oncologia* la prevalenza di soggetti HBsAg-positivi varia tra il 5.3% (in Europa) ed il 12% (in Cina). In questi pazienti la frequenza di riacutizzazioni oscilla tra il 20 ed il 56% ed è correlato all'uso di steroidi, antracicline e 5-fluorouracile. Nei **portatori conclamati** la riattivazione è più frequente quando sono presenti alcuni indicatori virologici (presenza di HBeAg o di varianti e-minus e/o di HBV DNA pre-terapia). La significatività clinica della riacutizzazione è chiaramente associata alla funzione epatica pre-chemioterapia, ad ulteriore conferma della necessità di stadiazione basale dell'epatopatia e la mortalità può variare dal 5 al 40%. La riacutizzazione epatica, inoltre, influenza il proseguimento della chemioterapia, inducendone la sospensione e ponendo non infrequentemente problemi di diagnostica differenziale rispetto alla tossicità da

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

In *ematologia* la frequenza di riacutizzazione appare maggiore rispetto ad altri ambiti oncologici, in relazione all'entità dell'immunosoppressione. In questo ambito i **principali indicatori prognostici** sfavorevolmente associati alla ripresa epatitica B sono risultati, oltre a quelli già citati, il sesso maschile, l'età giovanile, l'ipertransaminasemia e la condizione di secondo o terzo ciclo chemioterapico rispetto al primo (1,9).

In campo ematologico il rischio di riacutizzazione risulta del 21-67% (mediana 50%), con una mortalità media del 20%. L'entità del rischio in relazione alla condizione di portatore attivo o inattivo non è chiaramente determinabile dalla letteratura disponibile.

Il rischio parrebbe incrementato dall'uso di anticorpi monoclonali (antiCD20, antiCD52), con possibilità di riacutizzazione epatitica (anche dopo un ciclo di 1-3 mesi di profilassi con lamivudina) a distanza di 12-36 mesi dall'ultima somministrazione del monoclonale, in particolare nei portatori attivi, ma anche nei soggetti anti-core (1, 10-11). Analogo rischio va considerato in corso di trapianto di midollo osseo allogeneico (BMT), in quanto l'effetto immuno-soppressivo in fase di condizionamento è particolarmente forte ed è amplificato dalla successiva terapia antirigetto, per cui la possibilità di riacutizzazione epatitica permane per tutta la fase di immunoricostituzione (in alcuni casi fino a 1-2 anni dal trapianto).

- **Esperienze nelle varie categorie virologiche.**

1. **Portatore attivo.** In ambito onco-ematologico la *terapia* con lamivudina delle forme attive appare efficace, mentre l'inizio della terapia antivirale all'insorgenza di manifestazioni cliniche mantiene una mortalità residua del 20%, probabilmente in relazione alle condizioni basali ed alla latenza di trattamento (1).
2. **Portatore inattivo.** In studi retrospettivi la lamivudina si è dimostrata efficace nella profilassi della riacutizzazione epatitica (0-9% rispetto al 25-85% dei non trattati) e nell'unico studio prospettico l'epatite si è manifestata nel 5% dei trattati e nel 24% dei controlli. L'utilizzo *universale della profilassi* è risultato, inoltre, superiore alla strategia *mirata* (attivata solo alla comparsa di HBV DNA determinato con tecnica non amplificata –ibridizzazione- in corso di monitoraggio bimensile), sia in termini di sopravvivenza che di riacutizzazione epatitica (0% vs.53%, P=0.002) (12).
3. **Pazienti anti-core (HBsAg-negativi).** Non esistono, al momento, dati relativi all'ambito *oncologico* riferiti a questa categoria virologica (che può raggiungere il 20-30% nelle aree a media endemia ed il 70-80% in aree ad alta endemia). In ambito *ematologico*, invece, su un totale di 176 pazienti anti-core descritti in letteratura, la *sieroconversione* è stata riscontrata in 21 soggetti (12%) in corso di chemioterapia convenzionale, associata o meno al trapianto, con percentuali del 4-30% durante la chemioterapia e del 14-50% in corso di autotrapianto. In corso di *autotrapianto* l'epatite B si è manifestata a maggiore distanza dall'intervento (6-52 mesi, mediana 19 mesi), rispetto ai portatori conclamati (mediana 2-3 mesi) e nessuno dei pazienti descritti è deceduto per l'epatite B (in 7 casi era stata attivata terapia con lamivudina al momento della riacutizzazione). Di questi pazienti, 9 sono rimasti HBsAg positivi durante il follow up, mentre gli altri casi hanno perso l'HBsAg (1).

A seguito di *allograpianto*, invece, sono noti in letteratura 2 decessi su 39 soggetti con *sieroconversione* e la stessa è apparsa significativamente associata all'uso di steroidi, all'assenza di anticorpi protettivi (antiHBs) nel donatore ed al quadro di Graft versus Host Disease (GVHD).

La recente introduzione di anticorpi monoclonali anti-linfociti B e T (anti-CD20 e antiCD52), usati da soli o in associazione alla chemioterapia, ha portato alla segnalazione di 6 casi di sieroconversione in soggetti anti-core, in 3 dei quali si è avuta l'insorgenza di una forma fulminante mortale, nonostante la terapia con lamivudina attivata al momento dell'evento (1).

- **Indicazioni.**

1. Nel **portatore attivo** si ritiene utile la *terapia*, finalizzata al controllo della malattia pre- e post-terapie. Nel trapianto, in particolare, il controllo della malattia da HBV permette una diagnosi più precisa e la terapia delle complicanze epatiche specifiche (GVHD e VOD) (AIII).
2. Nel **portatore inattivo**, invece, appare indicata la *profilassi universale* (AIII), da proseguire per tutta la fase di terapia, sino ad almeno 6-12 mesi dalla fine della chemioterapia e/o 6 mesi dalla immuno-ricostituzione (BV). La durata della profilassi rimane, però, ancora dibattuta e richiede studi prospettici. In ogni caso il panel raccomanda il monitoraggio della viremia dopo la sospensione, per la pronta diagnosi e ripresa del trattamento in caso di riacutizzazione.

3. Nei soggetti **anti-core** (HBsAg-negativi), in campo oncologico, oppure in corso di terapie ematologiche giudicate a basso rischio, si consiglia il **monitoraggio** dell'HBsAg mono-trimestrale e l'attivazione della **profilassi mirata o della terapia** in caso, rispettivamente, di *sieroconversione* o *riacutizzazione epatitica* (BVI).

Alla luce dei dati disponibili il ricorso alla determinazione dell'HBV DNA con tecniche di amplificazione, durante e dopo le terapie immunosoppressive, finalizzato all'attivazione della **profilassi mirata** rimane, invece, dibattuto in relazione alla *tempistica ed alla durata del monitoraggio*, ai costi ed all'*interpretazione clinica* (CV). Difatti, se da un lato la comparsa di viremia sierica identifica con sicurezza il portatore occulto (restringendo, di conseguenza, la popolazione a rischio potenziale), la frequenza di monitoraggio risulta al momento non determinata e non sempre la comparsa di minimi livelli viremici in soggetti immunodepressi si associa alla riacutizzazione clinica (13).

Di conseguenza *nel caso in cui si prospetti un'intensa immunosoppressione* (chemioterapia con fludarabina, regimi dose-sense, trapianto allogenico, trapianto autologo mieloablativo, induzione delle leucemie acute, utilizzo di ripetuti cicli con monoclonali), specie in ambito *ematologico*, si propone una **profilassi universale**, specie nei soggetti con segni d'epatopatia cronica e/o positivi per l'HBV DNA serico e/o per gli anticorpi antiHBe al baseline (CVI). Nell'ambito specifico dei soggetti anti-core si auspica l'attivazione di studi osservazionali e prospettici.

• **Influenza delle diverse condizioni virologiche nel donatore (D) e ricevente (R) in corso di trapianto di midollo osseo allogenico (BMT).**

1. **D (HBsAg-/antiHBs+)→R(HBsAg+)**. In caso di trapianto da donatore immunizzato (antiHBs-positivo) in ricevente portatore conclamato (HBsAg-positivo), specie se trattato con lamivudina, è stata descritta sia la possibilità di trasferimento adottivo dell'immunità con possibile clearance dell'HBV, sia, meno frequente ed in casistiche storiche, la possibile insorgenza di forme acute anche fulminanti al recupero dell'immunocompetenza (1).
2. **D (HBsAg-/anti-core+)→R (HBsAg-/±anti-core)**. In caso di trapianto da donatore anti-core, il rischio di *sieroconversione* parrebbe ridotto in caso di ricevente positivo per l'anti-core e maggiore in caso di completa negatività per i marcatori dell'HBV, in analogia a quanto descritto nei trapianti di organi solidi (14).
3. **D (HBsAg+)→R (HBsAg-)**. Il trapianto da donatore HBsAg-positivo si associa ad un'epatite nel 44-62% dei riceventi con mortalità nel 33-75 % dei casi, anche se il ruolo preciso dell'infezione da HBV nel determinare tali eventi non è determinabile con chiarezza dai pochi studi disponibili. In uno studio storico, in fase pre-antivirali, le immunoglobuline specifiche (HBIG) non sono risultate protettive sulla trasmissione dell'infezione; in contrasto la terapia nel donatore con lamivudina e la profilassi nel ricevente con lo stesso antivirale ha ridotto significativamente la frequenza di epatite acuta (48% vs 7%, P=0.002) e la mortalità (24% vs 0%, P=0.01) correlate all'HBV, rispetto al gruppo di controllo storico (1). Il panel di esperti riuniti a Torino ha proposto, in questa specifica condizione, le seguenti indicazioni:
 - **la vaccinazione pre-trapianto del ricevente**, specie se negativo per tutti i marcatori di pregresso contatto col virus B (naive) (AIII),
 - **la vaccinazione pre-trapianto del donatore non immunizzato**, in caso di allotrapianto, con protocolli accelerati (Engerix B 20 µg sottocute al tempo 0-1-2-3 mesi) (AV),
 - **l'allocazione preferenziale di organi da donatore anti-core a riceventi vaccinati o con marcatori di pregresso contatto col virus B** (AV),
 - **la terapia con AN del donatore HBsAg-positivo**, pre-trapianto (al fine di ridurre l'infettività tramite l'abbattimento della viremia ai minimi livelli o, preferenzialmente, al di sotto del limite di sensibilità di tecniche amplificate) e la profilassi universale nel ricevente dal giorno antecedente il BMT (AIV),
 - **l'uso di HBIG ad alte dosi (10,000 UI endovena) nella fase peri-infusione di cellule staminali emopoietiche**. L'uso andrà valutato in studi prospettici, in relazione alla mancanza di dati in era di antivirali ed alla recente evidenza, in altri ambiti, di una diretta correlazione tra l'HBV DNA sierico (oggi riducibile nel donatore con la terapia antivirale) ed il potere neutralizzante delle immunoglobuline(15) (CVI).

6.2 Dialisi, trapianto di rene ed organi solidi (polmone e cuore)

• Presupposti.

Dialisi. La prevalenza di **portatori conclamati di HBsAg** tra i dializzati è dello 0-7% nei paesi sviluppati e del 10-20% in quelli in via di sviluppo. In questi pazienti la frequente normalità delle transaminasi rende difficile il giudizio clinico, per cui si conferma il ruolo fondamentale dei marcatori virologici (HBV DNA quantitativo) e della biopsia epatica nella distinzione tra portatori attivi ed inattivi. In questi soggetti i dati sulla condizione di portatore occulto tra gli **anti-core** sono scarsi e riferiti alla sola presenza di viremia sierica determinabile con tecniche commerciali di amplificazione, la cui sensibilità diagnostica è bassa.

Trapianto di rene. In questo ambito la condizione di portatore di HBsAg è stimabile nel 10-20% dei casi e si associa ad un rischio di morte significativamente aumentato (OR 2.49, 95% IC), indipendentemente dalla condizione viremica (portatore attivo o inattivo) e l'epatite cronica presenta un decorso accelerato verso la cirrosi (5.3-12%-anno), lo scompenso e l'epatocarcinoma (16-17).

Trapianto di cuore e di polmone. Casistiche italiane hanno descritto la positività per l'HBsAg nel 2.3-3.7% dei riceventi di questi organi. In questo ambito è stata segnalata un'evoluzione accelerata della malattia da HBV nei *portatori attivi* ed un rischio di riacutizzazione epatitica post-trapianto, nei soggetti originariamente *inattivi*, superiore al 50%. La probabilità di *sieroconversione* post-trapianto (epatite B de-novo) nei riceventi HBsAg-negativi di trapianti di organi solidi, positivi per il solo anti-core, appare inferiore al 5% (16-20).

• Indicazioni.

1. **Portatore attivo.** In ambito nefrologico e nei candidati al trapianto di cuore o polmone si conferma l'indicazione alla **terapia** sia nel pre-trapianto (con AN o interferoni, nel caso in cui siano tollerati), che nel post-trapianto (con soli AN, per il rischio potenziale di rigetto legato agli interferoni) in analogia agli immunocompetenti. La terapia è finalizzata al controllo della malattia, della sua evoluzione in cirrosi e delle manifestazioni cliniche legate allo scompenso o allo sviluppo di epatocarcinoma (AV).
2. **Portatore inattivo.** Pre-trapianto, in fase di dialisi e nei candidati ai diversi trapianti di organi solidi non vi è indicazione alla profilassi (nel caso in cui la diagnosi sia confermata dalla stretta aderenza ai criteri definiti precedentemente), bensì al monitoraggio biochimico e virologico, riservando la **terapia alle sole forme attive**, specie se associate a danno epatico significativo (attività necroinfiammatoria > 4 e/o segni di epatopatia fibrotica con metodiche non invasive) (BVI). Post-trapianto, invece, alla luce delle attuali conoscenze vi è indicazione alla **profilassi universale**, in relazione al segnalato incremento di mortalità legato allo stato di portatore cronico di HBV (indipendentemente dalla condizione viremica) (16)(BIV).
3. **Ricevente anti-core.** Nel ricevente **anti-core positivo** (HBsAg-negativo) di rene, cuore e polmone è stata recentemente segnalata, come per il fegato, la frequente presenza di bassi livelli di HBV DNA circolante nel post-operatorio, determinabile con tecniche di amplificazione, senza *sieroconversione* nel 95% dei casi (13, 16-17, 20). In questa condizione si ritiene indicato, di conseguenza, il solo monitoraggio dell'HBsAg con attivazione di una **profilassi mirata o terapia in caso di sieroconversione e/o di epatite** (BV).

• Condizioni legate alle caratteristiche virologiche del donatore.

1. **Donatore anti-core** (HBsAg-negativo). In caso di allocazione di rene, polmone o cuore da donatore **anti-core±antiHBs** in riceventi HBsAg-negativi il rischio di epatite B appare inferiore al 5%; il basso rischio non giustifica alcuna profilassi nel ricevente (20-21). In questi soggetti si raccomanda il **monitoraggio** dell'HBsAg (ogni 3-6 mesi e/o in caso di aumento delle transaminasi) e l'attivazione di una **profilassi mirata o terapia solo in caso di sieroconversione e/o di recidiva epatitica** (BIV). In analogia a quanto segnalato in altri trapianti il rischio legato all'utilizzo di questi organi è ulteriormente ridotto dall'aderenza alle norme riportate nella **tabella 5** (AVI).
2. **Donatore HBsAg-positivo.** In questa condizione il rischio di trasmissione dell'HBV è elevato, specie in caso di allocazione di organi da donatori HBeAg-positivi a riceventi privi di anticorpi protettivi, in assenza di profilassi (22). Recentemente è stato segnalato il controllo dell'epatite B post-trapianto in riceventi di reni da donatori HBsAg-positivi, negativi per l'HBeAg e l'HBV DNA, allocati a riceventi portatori di anticorpi antiHBs, sottoposti a **profilassi universale** con lamivudina post-intervento (23). In Italia l'utilizzo di questi organi è regolato da linee guida nazionali. (www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/donatori_organilinee_guida.html)

Tabella 5. Criteri d’allocazione di organi da donatori anti-core (HBsAg-negativi) e potenziali strategie di profilassi.

1.	<u>Vaccinazione anti-HBV</u> dei candidati con protocolli rinforzati (vaccino ricombinante 40 µg sottocute tempo 0-1-2-3) e valutazione della risposta anticorpale antiHBs. (AVI)
2.	<u>Allocazione preferenziale</u> a riceventi con titolo antiHBs isolato (vaccinati) o a riceventi HBsAg-positivi, che ricevano indipendentemente la profilassi preventiva o, in ultima analisi, a soggetti a loro volta anti-core positivi. (AV)
3.	<u>Ricerca dell’HBV DNA intra-epatico</u> nei donatori multiorgano, nella prima fase post-chirurgica, al fine di confermare, o meno, la condizione di portatore occulto e restringere l’indicazione al monitoraggio ai soli soggetti realmente a rischio (BV)
4.	<u>Eventuale utilizzo di immunoglobuline antiHBs ad alte dosi nel perioperatorio</u> (HBIG, 10,000 UI endovena) nei rari casi di donatori di cuore, polmone o rene anti-core con HBV DNA sierico determinabile (CV)

6.3 Trapianto di fegato

• Presupposti.

1. Caratteristiche virologiche del ricevente.

Riceventi portatori conclamati (HBsAg-positivi). In assenza di profilassi pre- e post-intervento il rischio di riattivazione epatitica B post-trapianto risulta superiore all’80%. In questa condizione l’uso di AN nel pre-trapianto (un solo antivirale in caso di virus nativo, la combinazione di più farmaci in caso di selezione di virus resistenti con attiva replicazione), associati alle HBIG (profilassi combinata) nel post-trapianto, risulta protettivo in più del 90% dei pazienti (24-25).

Riceventi anti-core (HBsAg-negativi). In assenza di profilassi il rischio di epatite B (de-novo) post-trapianto varia dal 5%, nei riceventi un organo da donatore naive, al 10-15% in caso di organo da donatore anti-core (13,26).

2. Caratteristiche virologiche del donatore

Donatori portatori conclamati (HBsAg-positivi). Nel caso in cui si utilizzi un fegato proveniente da un donatore HBsAg-positivo il rischio di trasmissione dell’epatite risulta molto elevato, l’effetto neutralizzante delle HBIG molto ridotto e la ricomparsa del virus Delta costante, in caso di ricevente con coinfezione da HDV. Nei soggetti portatori del solo HBV la riattivazione epatitica sembrerebbe controllata a lungo termine dalla **profilassi universale** post-intervento con 2 antivirali (27). Il trapianto, anche in questo caso, è regolato dalle linee guida nazionali.

Donatori anti-core (HBsAg-negativi±antiHBs). In questa condizione l’allocazione dell’organo a riceventi HBsAg-negativi, in assenza di profilassi, comporta un rischio elevato (33-78%) d’epatite B post-trapianto (variabile dal 10-15% nei riceventi anti-core al 73% nei riceventi naive). La **profilassi universale** con lamivudina e HBIG risulta protettiva nella totalità dei casi, mentre una profilassi personalizzata con sole HBIG o sola lamivudina è stata proposta nei riceventi a basso rischio (anti-core positivi) con buoni risultati in studi non controllati (26). In questo ambito non sono disponibili studi comparativi.

Indicazioni.

1. Legate alle caratteristiche virologiche del ricevente.

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

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

B. Nei portatori inattivi la terapia con AN pre-trapianto rimane controversa (BIV), in relazione al buon effetto protettivo (> 90%) della **profilassi universale** con antivirali e HBIG post-intervento (BIII). Il completo abbattimento della viremia, se raggiungibile in relazione alle condizioni cliniche del candidato, riduce ulteriormente il minimo rischio residuo (AIII).

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

Nei soggetti portatori del mutante YMDD con viremia inferiore ai 5 Log (resistenza genotipica) la **profilassi universale** post-trapianto con un antivirale (preferenzialmente l'adefovir) e le HBIG risulta altamente protettiva (BV).

C. Nei riceventi anti-core (HBsAg-negativi), pur in presenza di evidenza sierica ed intra-epatica di frequente reinfezione dell'organo trapiantato, il rischio di *sieroconversione* è inferiore al 5% (28-29), per cui vi è indicazione al solo **monitoraggio** periodico dell'HBsAg (BV).

2. Legate alle caratteristiche virologiche del donatore

A. Donatore HBsAg-positivo. Come da indicazione delle linee guida nazionali l'utilizzo di questi organi andrebbe considerato solo in condizioni di emergenza, evitando l'uso in riceventi Delta. L'uso della **profilassi universale** con più antivirali combinati nel post-trapianto parrebbe promettente nel controllo a lungo termine della recidiva epatitica (BV).

B. Donatore anti-core (HBsAg-negativo). In Italia questa condizione si manifesta in più del 30% dei donatori di età superiore ai 50 anni (specie nelle regioni meridionali) e giustifica l'aderenza alle indicazioni riportate nella **tabella 5**, oltre all'attivazione di una **profilassi universale** con HBIG e lamivudina, in caso di allocazione a riceventi naive (BV), e con sole HBIG o lamivudina (dopo la somministrazione di immunoglobuline nel peri-operatorio) nei riceventi anti-core (BV).

6.4 Reumatologia

• **Presupposti.**

Le segnalazioni di riacutizzazioni dell'HBV in ambito reumatologico sono episodiche, in corso di clo-rochina, azatioprina, metotrexate ed anti-TNF (dati sugli anti-CD20 derivano, invece, dall'esperienza ematologica) e tutte riferite a **portatori conclamati** (HBsAg-positivi, sia attivi che inattivi, dai pochi dati disponibili). Anche in questo caso, come in ematologia, il rischio sembrerebbe legato sia alla fase d'immunosoppressione che d'immuno-ricostituzione e l'uso della **profilassi universale** con lamivudina, in corso di terapia immunosoppressiva, appare altamente protettivo (30-32).

In assenza di dati, il panel di esperti ha individuato **2 categorie di rischio** di riacutizzazione epatitica B in relazione al tipo ed entità d'immunosoppressione: **1. Alto rischio**, nei pazienti sottoposti a terapia con anticorpi anti-TNF, steroide a medio-alto dosaggio (>7.5 mg/die) per periodi prolungati (33), immunosoppressori veri come ciclofosfamide, metotrexate, leflunomide, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina e micofenolato. Per quanto non siano stati ancora descritti casi di riattivazione virale in pazienti reumatologici in terapia con anticorpi anti-CD20 (rituximab), i dati emersi in altri ambiti specialistici suggeriscono l'inserimento in questo gruppo di questi ed altri monoclonali (BVI). **2. Basso rischio**, nei pazienti trattati con steroide <7.5 mg/die, salazopirina e idrossiclorochina (BVI).

• **Indicazioni.**

1. Nei **portatori attivi** (HBsAg-positivi) si raccomanda la **terapia** (AVI).
2. Nei **portatori inattivi** trattati con terapie ad *alto rischio*, specie se portatori di epatopatia cronica da cause o da pregressa attività del virus B, si propone la **profilassi universale** con AN (BVI).
3. In caso di terapia immunosoppressiva *a basso rischio* nei **portatori inattivi** (HBsAg-positivi) e negli **anti-core** (HBsAg-negativi) si consiglia, invece, il monitoraggio dell'HBsAg e l'attivazione di una **profilassi mirata o terapia** in caso di comparsa di un'*attiva replicazione* (HBV DNA \geq 5 Log) nel primo gruppo o *sieroconversione*, associata o meno alla riacutizzazione epatitica, nel secondo (BVI).

Se possibile la profilassi andrà iniziata 2-4 settimane prima della terapia immunosoppressiva e continuata per almeno 6-12 mesi dal termine della stessa. La letteratura riferita all'ambito ematologico consiglia una particolare cautela nella sospensione della profilassi, specie nei soggetti trattati con cicli ripetuti di anticorpi monoclonali.

- **Condizioni peculiari legate all'ambito reumatologico**

Vaccinazione anti-HBV. La vaccinazione anti-epatite B di pazienti reumatologici rimane controversa, per cui il suo utilizzo nei gruppi a particolare rischio di contrarre l'infezione (ad esempio conviventi di individui HBsAg positivi o operatori sanitari) andrà valutata considerando attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Panarterite nodosa (PAN). Questa è una rara vasculite necrotizzante che interessa le arterie di piccolo e medio calibro, e che presenta, almeno in una parte dei casi, una correlazione patogenetica con lo stato di portatore conclamato (HBsAg-positivo). In questo caso il trattamento immunosoppressore andrà associato alla **profilassi universale o terapia**, al fine di reprimere completamente la replicazione virale. A questo riguardo, casi singoli e studi osservazionali con piccole casistiche hanno documentato l'efficacia dell'interferone (IFN) e della lamivudina (AV).

6.5 HIV

- **Presupposti.**

Le indicazioni, in questo ambito, fanno riferimento alle linee guida dell'EASL recentemente pubblicate. A livello mondiale la cirrosi e l'epatocarcinoma costituiscono la seconda causa di morte nei soggetti portatori di HIV (3-4 milioni), il 9% dei quali è portatore di HBV. La coinfezione da HIV aumenta il tasso di cronicizzazione dell'infezione da HBV, riduce il tasso annuo di siero-conversione ad antiHBe e ad antiHBs e può associarsi alla riattivazione dell'infezione occulta, nei soggetti HBsAg-negativi, in presenza di grave immuno-deplezione. Inoltre la co-infezione da HIV accelera la progressione verso la cirrosi e lo scompenso epatico e riduce la sopravvivenza nei cirrotici scompensati. Pertanto la mortalità per epatopatia nei co-infetti HIV-HBV è più elevata rispetto ai soggetti con sola infezione da HBV (34-35).

- **Indicazioni.**

A. Pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale (ART). Nei **portatori attivi e inattivi** è indicata, rispettivamente, **la terapia e la profilassi universale** con AN (utilizzando gli analoghi nucleos(t)idici efficaci sul virus B impiegati nel trattamento dell'infezione da HIV)(AIII).

Nei soggetti **anti-core** (HBsAg-negativi) la condizione di portatore occulto, caratterizzata dalla positività per l'HBV DNA nel siero e/o nel fegato, è stata individuata nel 35-90% dei soggetti con coinfezione da HIV con tecniche ad alta sensibilità, e solo nell'1% dei casi con tecniche meno sensibili. Pur in presenza di segnalazioni aneddotiche di riacutizzazione in corso d'immunodeplezione e/o di sospensione della lamivudina, il rischio di *sieroconversione* appare molto basso (0.23/100 pazienti/anno) e non giustifica, di conseguenza, alcuna profilassi, ma il solo **monitoraggio** dei marcatori d'infezione (28)(BVI).

B. Pazienti che non necessitano di ART. Nei **portatori attivi** è indicata la **terapia** con interferoni o AN. In questi soggetti il trattamento andrebbe effettuato preferenzialmente con farmaci che non abbiano effetto sull'HIV e che non inducano, in prospettiva, resistenze alla ART (Interferoni, entecavir, telbivudina) (AIII). Nei **portatori inattivi** e nei soggetti **anti-core** si pone, invece, l'indicazione al **monitoraggio** dei marcatori d'infezione ed alla **profilassi mirata o terapia** in caso di attiva replicazione o sieroconversione, associate o meno a riacutizzazione epatica (BVI).

7. Conclusioni

L'analisi della disomogenea letteratura sull'epatite B negli immunodepressi, riferita prevalentemente all'era pre-analoghi nucleos(t)idici e spesso antecedente l'introduzione delle moderne tecniche di determinazione e quantificazione della viremia, pone molti dubbi e difficoltà interpretative, che mantengono dibattuti vari aspetti. Ne consegue l'assoluta necessità d'attivare un *network di comunicazione e confronto* tra l'ambito epatologico e le diverse specialità coinvolte, che permetta di definire con maggiore precisione la storia naturale, il rischio potenziale ed i risultati delle diverse strategie proposte.

Pur alla luce di tali premesse appare oggi giustificato proporre un approccio razionale al problema dell'epatite B negli immunodepressi (**tabella 6**), che preveda:

- Il controllo dei marcatori dell'HBV in tutti i soggetti avviati a terapie immunosoppressive e la valutazione della loro condizione epatologica (**baseline**),
- **la terapia dei portatori attivi**,
- **la profilassi dei portatori inattivi**, specie se sottoposti a terapie immunosoppressive giudicate ad alto rischio. In questo caso il trattamento andrà limitato al periodo dell'immuno-soppressione ed alla successiva fase d'immuno-ricostituzione, negli ambiti in cui ciò sia possibile (ematologia e BMT, reumatologia, oncologia, HIV) e proseguito a tempo indefinito nella condizione dei trapianti d'organi,
- **il monitoraggio** biochimico e dell'HBsAg (o della viremia, laddove venga scelta questa strategia) al fine di attivare una pronta **profilassi mirata o terapia nei portatori inattivi** sottoposti a terapie immunosoppressive giudicate a basso rischio e **nei soggetti anti-core** non sottoposti a profilassi. In questi ultimi l'indicazione al semplice monitoraggio o alla profilassi universale rimane dibattuta (specie in corso di terapie fortemente immunosoppressive, ad esempio in ambito ematologico) in relazione alle scarse evidenze e richiederà, sicuramente, l'attuazione di studi clinici nel prossimo futuro.
- la valutazione, nell'ambito dei trapianti d'organo, sia delle **caratteristiche virologiche del ricevente**, al fine di attivare le migliori strategie profilattiche e/o terapeutiche, sia **del donatore**, utili nell'indicare la migliore **allocazione** (tabella 4), e **profilassi**, laddove il rischio d'epatite B post-trapianto risulti significativo (in particolare in caso di organi da donatori HBsAg-positivi o di trapianto di fegato da donatore anti-core).

Tabella 6
Profilassi e terapia nei soggetti immunodepressi.

Baseline	Portatore Attivo	Portatore inattivo		Anti-core	
HBsAg	positivo			negativo	
HBV DNA serico originale	≥ 5 LOG	< 5 LOG		Negativo (90%)	
Marcatore	-	-	Epatite (Terapia)	-	Infezione (Profilassi Mirata)
Ematologia e BMT	T	PU		PU° Alto rischio	
				Monitoraggio Basso rischio	HBsAg (HBV DNA ?)
				monitoraggio	HBsAg (HBV DNA?)
Oncologia	T	PU		monitoraggio	HBsAg
Trapianto Organi solidi	T	PU	monitoraggio	HBsAg	
Nefrologia (dialisi)	T	Monitoraggio	HBV DNA ≥ 5 Log o BE>4 HAI	monitoraggio	HBsAg
Reumatologia	T	PU (alto rischio)**	--	monitoraggio	HBsAg
		Monitoraggio (basso rischio)***	HBV DNA ≥ 5 Log o BE>4 HAI		
HIV	T (ART-)	Monitoraggio (ART-)	HBV DNA ≥ 5 Log o BE>4 HAI	monitoraggio	HBsAg
	T (ART+)	PU (ART+)	--		
Trapianto fegato	Pre-trapianto T^	Pre-trapianto PM^^ (se PCR+) No terapia (se PCR-)		monitoraggio	HBsAg
	Post-trapianto PU (AN^ + HBIG)	Post-trapianto PU^^ (AN + HBIG) (PCR+) HBIG (PCR-)			

Legenda tabella 6

ART: terapia anti-retrovirale. BE: attività necroinfiammatoria. T: terapia elettiva. PU: profilassi universale. PM: profilassi mirata. Monitoraggio, controllo periodico di un marcatore di:

- A. infezione (HBsAg e/o HBV DNA) per l'attivazione di una profilassi mirata (in assenza di riacutizzazione epatitica) o
B. epatite (HBV DNA ≥ 5 Log e/o BE > 4 HAI) per l'inizio di una terapia.

** **Terapia immunosoppressiva ad alto rischio:** anticorpi anti-TNF, steroide a medio-alto dosaggio (>7.5 mg/die) per periodi prolungati, ciclofosfamide, metotrexate, leflunomide, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina e micofenolato.

*** **Terapia immunosoppressiva a basso rischio:** steroide <7.5 mg/die, salazopirina e idrossiclorochina.

° **Alto rischio:** chemioterapia con fludarabina, regimi dose-sense, trapianto allogenico, trapianto autologo mieloablativo, induzione delle leucemie acute, utilizzo di monoclonali (antiCD20, antiCD52)

^ lamivudina e adefovir in caso di resistenza alla lamivudina. ^^ Adefovir (o lamivudina) + HBIG

Indice delle abbreviazioni.

T: terapia, **PU:** profilassi universale, **PM:** profilassi mirata, **PA:** portatore attivo, **PI:** portatore inattivo, **anti-core:** soggetto HBsAg-negativo/antiHBc-positivo, **HBV:** virus dell'epatite B, **HDV:** virus dell'epatite delta, **HCV:** virus dell'epatite C, **HIV:** virus dell'immunodeficienza acquisita, **ISS:** Istituto Superiore di sanità, **PNLG:** Piano nazionale linee guida, **RCT:** studi controllati randomizzati, **HBsAg:** antigene di superficie dell'HBV, **HBeAg:** antigene envelope dell'HBV, **antiHBe:** anticorpi anti-antigene envelope dell'HBV, **antiHBc:** anticorpi anti-antigene core dell'HBV, **antiHBs:** anticorpi anti-antigene di superficie dell'HBV, **HBIG:** immunoglobuline specifiche anti-epatite B, **HAI:** Histology Activity Index; **ECT:** ecotomografia, **INR:** International Normal Ratio, **PCR:** polymerase chain reaction, **AN:** analoghi nucleos(t)idici, **YMDD:** mutanti del locus YMDD della polimerasi dell'HBV resistenti alla lamivudina, **IFN:** interferone, **BMT:** trapianto di midollo osseo allo genico, **GvHD:** Graft versus host disease, **VOD:** veno occlusive disease, **D:** donatore, **R:** ricevente, **ART:** terapia anti-retrovirale, **TNF:** tumor necrosis factor

BIBLIOGRAFIA

1. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43(2):209-220.
2. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2005; 25(9):638-40.
3. Consensus statement of EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38:533-540
4. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:87-108
5. Tillmann HL, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of hepatitis B in special groups: haemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B reactivation. *J Hepatol* 2003; 39:S206-S211.
6. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P et al. Virological and clinical events during lamivudine therapy for anti-HBe/HBV-DNA positive chronic liver disease. *Hepatology* 2004; 40(4):883-91.
7. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9:679-93
8. Mutimer D. Adefovir-lamivudine combination therapy and hepatitis B kinetics. *J Hepatol* 2005; 43:200-202
9. Takai S, Tsurumi H, Ando K et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Hematol* 2005; 74:165
10. Dai MS, Chao TY, Kao WY, Shyu RY, Liu TM. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004; 83(12):769-74.
11. Hui CK, Cheung WWW, Au WY et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54:1597-1603.
12. Lau GK, Yiu HH, Fong DY et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-5.
13. Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005; 79:1631-1633
14. Zekri AR, Mohamed WS, Samra MA, Sherif GM, El-Shehaby AM, El-Sayed MH. Risk factors for cytomegalovirus, hepatitis B and C virus reactivation after bone marrow transplantation. *Transpl Immunol* 2004; 13:305-11
15. Dickson RC, Terrault NA, Ishitani M et al. Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Nabi Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease. *Liver Transpl.* 2006; 12(1):124-33.
16. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005; 5(12):2913-21.
17. Berger A, Preiser W, Kachel HG, Sturmer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2005; 32(2):162-5.
18. Fagiuoli S, Minniti F, Pevere S et al. HBV and HCV infections in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(7):718-24.
19. Zampino R, Marrone A, Ragone E et al. Heart transplantation in patients with chronic hepatitis B: clinical evaluation, molecular analysis and effect of treatment. *Transplantation* 2005; 80:1340-43.
20. De Feo TM, Grossi P, Poli F et al. Kidney transplantation from anti-HBc+ donors: results from a retrospective Italian study. *Transplantation.* 2006; 81(1):76-80.
21. Fabrizi F, Lunghi G, Martin P. Hepatitis B virus infection in hemodialysis: recent discoveries. *J Nephrol.* 2002; 15(5):463-8.
22. Natov SN, Pereira BJG. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation. *Transplant Infect Dis* 2002; 4:117-23
23. Aydin C, Yigit F, Turkmen F, Titiz I, Altaca G. The effect of HBsAg-positivity of kidney donors on long-term patient and graft outcome. *Transplant Proc* 2005; 37(10):4173-5.
24. Marzano A, Lampertico P, Mazzaferro V et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transpl* 2005; 11(5):532-538
25. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl.* 2005; 11(4):402-409
26. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Munoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transpl.* 2002; 8(6):556-61.
27. Franchello A, Ghisetti V, Marzano A et al. Use of Hepatitis B Surface antigen-positive grafts for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(8):922-8
28. Ghisetti V, Marzano A, Zamboni F et al. Occult hepatitis B virus infection in HBsAg negative patients undergoing liver transplantation: clinical significance. *Liver Transpl.* 2004; 10(3):356-62.
29. Abdelmalek MF, Pasha TM, Zein NN, Persing DH, Wiesner RH, Douglas DD. Subclinical reactivation of hepatitis B virus in liver transplant recipients with past exposure. *Liver Transpl* 2003; 9(12):1253-7.
30. Vento S, Cainelli S, Longhi FM. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 333-40
31. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
32. Zanati SA, Locarnini SA, Dowling JP, Angus PW, Dudley FJ, Roberts SK. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with pre surface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine. *J Clin Vir* 2004; 31: 53-7.
33. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Kohler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 718-22
34. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005; 42(5):615-24.
35. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol.* 2006; 44 (1):S65-70.