

Gestione del paziente HBV+ prima e dopo il trapianto di fegato

La cirrosi epatica e l'epatite fulminante HBV-correlate rappresentano indicazioni al trapianto di fegato ancora controverse per il rischio di reinfezione e ricorrenza di malattia nel nuovo organo. Infatti, i pazienti portatori del virus in fase di attiva replicazione vanno incontro a ricorrenza di malattia virtualmente nel 100% dei casi, visto che il virus ha sedi di replicazione extra-epatiche (linfonodi, cellule mononucleate del sangue periferico, midollo osseo e milza). Si rende necessario, quindi, ricercare la presenza dell'HBV-DNA nel siero, quale indice di replicazione virale attiva, prima del trapianto. Si è scoperto che il rischio di reinfezione del nuovo organo sembra diminuito in pazienti sottoposti a trapianto per epatite fulminante da HBV o in portatori di infezione con virus HDV, o comunque l'epatite che ne risulta è di minore intensità.

La percentuale di sopravvivenza a un anno nei pazienti trapiantati per malattia epatica HBV-correlata è del 45-55% in riceventi con infezione attiva prima del trapianto, rispetto al 70-80% nei pazienti senza evidenza di replicazione virale pre-trapianto.

Sulla base di questi risultati, la grande maggioranza dei Centri Trapianto ha deciso di escludere i soggetti HBV-DNA+ dall'inserimento in lista per trapianto di fegato, almeno fintantoché la replicazione virale non sia soppressa.

Attualmente, per prevenire la ricorrenza di infezione dopo trapianto si adottano le seguenti misure:

➤ Prima del trapianto:

- preferibilmente, selezionare per il trapianto dei candidati in cui sia dimostrata l'assenza dell'HBV-DNA sierico (→ replicazione virale non attiva);
- trattare i pazienti in attiva replicazione virale con farmaci antivirali (Lamivudina), in modo da negativizzare l'HBV-DNA.

➤ Dopo il trapianto:

- utilizzare di IgG anti-HBs come profilassi passiva (ad alte dosi intra- e peri-operatoriamente, a dosi più moderate nei mesi successivi) (inconvenienti: costo elevato, possibili mutazioni dell'HBV);
- somministrare di farmaci antivirali (Lamivudina).

È importante associare le IgG anti-HBs e la Lamivudina per contenere i costi della terapia ed evitare mutazioni dell'HBV.

Qualora si verifichi una recidiva di epatite da HBV post-trapianto, bisogna somministrare Lamivudina ad alte dosi per alcune settimane, fino alla negativizzazione completa dell'HBV-DNA. Qualora il paziente sviluppi resistenza alla Lamivudina, ci si può orientare verso farmaci attualmente in sperimentazione, come l'Adefovir Dipivoxil, che ha dato risultati incoraggianti.

La terapia post-trapianto dev'essere continuata per tutta la vita.

Il follow up va programmato dopo 3 mesi, 6 mesi, 1 anno, e in seguito ad ogni scadenza annuale, e riguarda HBV-DNA, HBsAg e anti-HBsAg. Le biopsie vanno eseguite di routine dopo 6 mesi, 1 anno e in seguito ad ogni scadenza annuale; inoltre devono essere eseguite quando le transaminasi o altri indici di funzionalità epatica aumentano.

Studi recenti hanno dimostrato che la Lamivudina, somministrata prima del trapianto, è capace di reprimere la produzione di HBV in modo tale da portare la maggior parte dei trapiantandi all'atto operatorio con una carica virale talmente bassa da non essere in grado di trasmettere l'HBV all'innesto epatico. La successiva somministrazione di Lamivudina e IgG anti-HBsAg dopo il trapianto perfeziona la profilassi, inibendo la replicazione virale in quei trapianti in cui l'HBV è stato trasmesso. La profilassi con Lamivudina ha dunque cambiato l'indicazione al trapianto epatico consentendo di eseguire l'intervento nei molti portatori di epatite cronica B che fino a qualche anno fa sarebbero stati esclusi per l'elevato rischio di recidiva.

Sorprendentemente, la Lamivudina ha anche migliorato le condizioni cliniche di molti pazienti con cirrosi, in vari casi sospendendo l'indicazione al trapianto. In casistiche di cirrotici in lista per il trapianto (quindi nei pazienti più gravi), identificati in classe C nella classificazione di Child-Pugh, si sono avuti miglioramenti definiti da una diminuzione di almeno due punti del Child-Pugh nel 30% circa dei casi. Più consistenti i risultati in popolazioni eterogenee di cirrotici che comprendevano epatopatie di varia gravità, con miglioramenti in oltre il 60% dei casi. La Lamivudina appare migliorare le condizioni cliniche dei cirrotici HBV positivi e può dunque trovare indicazione in questi pazienti indipendentemente dalla sua efficacia profilattica nel trapianto epatico. Da rilevare che il farmaco è molto ben tollerato e non ha dato effetti collaterali importanti neppure nei pazienti con cirrosi scompensata.