

Epatite Cronica B, malattia sommersa

Intervista a Antonio Craxì

“Ci sono poi, e questo è un elemento dominante, farmaci che sopprimono la replicazione virale con grande rapidità ed efficacia e senza effetti collaterali, come telbivudina, consentendone il controllo a lungo termine”

Intervista a
Antonio Craxì
Professore di Gastroenterologia e Direttore dell'Unità Operativa di Gastroenterologia all'Università di Palermo

E una sfida continua quella contro il virus dell'Epatite B. Un virus che, se aggredito, sa mutare volto e, quando sembra alle corde, sa tornare ad essere minaccioso, come sta accadendo in questo momento. E' una sfida continua: dalla vaccinazione universale, a quella delle campagne di educazione sanitaria, a quella rappresentata dai farmaci sempre più mirati ed efficaci, alle iniziative che bisogna attuare davanti ad una realtà che cambia con la globalizzazione.” Parla Antonio Craxì, professore di Gastroenterologia e Direttore dell'Unità Operativa di Gastroenterologia all'Università di Palermo nel corso della conferenza stampa a Roma sullo stato dell'arte dell'Epatite B in Italia.

Professore, una serie di sfide ma con quali risultati?

Il risultato è purtroppo che la malattia resta un grande problema sanitario anche nel nostro Paese. Un problema che preoccupa molto. L'Epatite cronica B rimane una malattia grave, contro la quale c'è ancora molto da fare pure essendo stati fatti notevoli progressi in campo diagnostico con una maggiore attenzione ai marcatori virologici (i livelli HBV-DNA) rispetto ai marcatori della malattia (biopsia epatica, livelli di transaminasi). A questi accertamenti, sempre più affinati, si è affiancata una nuova metodica diagnostica non invasiva, l'elastografia, che spesso consente di evitare la biopsia epatica. Ci sono poi, e questo è un elemento dominante, farmaci che sopprimono la replicazione virale con grande rapidità ed efficacia e senza effetti collaterali, come telbivudina, consentendone il controllo a lungo termine.

Cosa è cambiato negli ultimi anni in Italia?

C'è stato un cambiamento dell'epidemiologia per una serie di fattori: prima di tutto la vaccinazione universale che in alcune fasce - quelle economicamente più deboli, particolarmente nei primi anni e soprattutto nel Sud - è stata tale solo nel nome. Comunque le Istituzioni hanno lavorato molto bene dal 1991 quando la vaccinazione è stata introdotta: si è ridotto drasticamente il numero dei portatori cronici HBsAg-positivi, dal 4 per cento all'attuale 1,5 per cento. Nello stesso tempo, l'età media dei pazienti è passata da 33,4 anni - eravamo nel 1990 - al 45,3 di quest'anno. Questo significa che i giovani oggi difficilmente contraggono l'infezione e i malati con infezione cronica, che avevano contratto il virus prima della vaccinazione, stanno

invecchiando lentamente.

Oltre la vaccinazione cosa ha fatto cambiare l'epidemiologia della malattia?

Si è verificata una situazione che all'epoca dell'avvio della vaccinazione non era stata prevista e cioè la globalizzazione, con le correnti migratorie da aree con alta endemia. C'è da aggiungere che il numero delle persone che arrivano da queste aree è molto alto e, una volta arrivate, tendono, o sono costrette, a vivere in situazioni 'affollate'. Ma globalizzazione vuol dire anche un alto numero di viaggiatori che si recano in zone endemiche. E poi ci sono le nuove mode, come il tatuaggio e il piercing che facilitano il contagio. Tutto questo ha fatto riprendere la corsa del virus. Ma non basta. C'è da registrare anche un altro elemento molto significativo: l'adattamento nel tempo del virus ai meccanismi immunitari dell'ospite. In pratica quando il virus si sente aggredito dall'organismo, che reagisce spontaneamente, o dai farmaci, imbocca una 'via di fuga' mutando volto. E dargli la caccia diventa ancora più difficile. Infine, ma non per questo poco importante, c'è il calo della percezione della paura verso l'epatite B da parte dell'opinione pubblica.

La sfida della Medicina, e della Società in genere, quindi si complica?

Un altro cambiamento della realtà italiana è abbastanza recente. Si è evidenziato che nei malati italiani, a confronto dei malati extracomunitari, esistono caratteristiche peculiari sotto il profilo virologico e biochimico. I pazienti italiani sono prevalentemente- si sfiora il 90 per cento- HBeAg-negativi. Volendo dare un dato scientifico più preciso, possiamo dire che questi malati hanno valori di HBV-DNA inferiori a 10 milioni di particelle di virus per cc. di sangue. Il restante 10% circa dei pazienti italiani con Epatite B sono HBeAg-positivi ed hanno valori di HBV-DNA tipicamente al di sotto di 1 miliardo di particelle.

“I pazienti italiani sono prevalentemente HBeAg-negativi , si sfiora il 90%, e hanno valori di HBV-DNA inferiori a 10 milioni di particelle di virus per cc ”

Quali sono stati dal punto di vista terapeutico i progressi negli ultimi anni?

Ci sono stati grandi progressi in campo farmacologico. E questo perché la ricerca non si è mai fermata nel dare la caccia al virus. Le nuove armi sono gli analoghi nucleosidici e nucleotidici. Sono farmaci in grado di bloccare un enzima del virus, la HBV DNA polimerasi, cioè fermano l'azione della 'cucitrice' che assembla i pezzi di DNA del virus. Questi farmaci hanno grandi vantaggi: rapidità di azione, efficacia, assenza di effetti collaterali, ma hanno un problema: possono rendere il virus resistente.

Qual è oggi l'obiettivo della terapia nell'epatite B?

E' opportuno ricordare che non esiste ancora il farmaco che elimina il virus. I farmaci riescono a contenere e bloccare la replicazione virale. Questo è l'obiettivo: una terapia che blocchi a tempo indefinito la replicazione virale, in modo efficace, il più rapidamente possibile, allontanando così il 'rischio resistenza'. E questo obiettivo mira ad evitare che il malato entri nel tunnel della cirrosi e del tumore epatico, situazioni che possono mettere a rischio la vita del malato.

“Questo è l'obiettivo: una terapia che blocchi a tempo indefinito la replicazione virale, in modo efficace, il più rapidamente possibile, allontanando così il 'rischio resistenza' ”

Come può il medico valutare l'efficacia della terapia scelta?

L'efficacia del farmaco viene rivelata dalla normalizzazione delle transaminasi o dalla scomparsa nel sangue del DNA del virus. Questi sono indicatori dell'efficacia della cura. Sono valutazioni diagnostiche molto mirate che mettono il medico in condizioni di valutare passo dopo passo l'andamento dell'azione dei farmaci, aggiustando il regime terapeutico quando necessario. L'obiettivo del medico nel valutare l'efficacia del farmaco non deve fermarsi alla normalizzazione delle transaminasi e alla negativizzazione dei livelli del DNA del virus nel sangue per un periodo più o meno lungo, ma deve essere quello di mantenere queste situazioni nel tempo. L'importante è che nella fase di valutazione il medico sensibilizzi sempre il paziente sull'importanza di assumere correttamente la terapia. Nei soggetti con malattia HBeAg-negativa, i paziente tipici italiani, la terapia dovrà essere condotta verosimilmente per tutta la vita, senza che venga mai interrotta. Interrompendo la terapia riprende la replicazione virale, con conseguenze potenzialmente molto gravi per la salute e la vita del paziente.

Quali sono gli strumenti, che fanno parte dell'armamentario terapeutico contro l'Epatite B, di cui oggi il medico dispone?

L'introduzione di lamivudina, quale primo agente antivirale orale indicato per il trattamento dell'Epatite B, ha segnato un momento molto importante nella storia della terapia di questa malattia: per la prima volta i pazienti potevano beneficiare di un trattamento efficace e non gravato dagli importanti effetti collaterali associati all'interferone. Tuttavia, l'impiego di lamivudina nel corso degli anni è stato gravato dagli alti tassi di resistenza. Per questo motivo le Raccomandazioni italiane sul trattamento dell'Epatite B sconsigliano l'impiego di questo farmaco nei regimi di prima linea. Negli utili anni, sono stati introdotti sul mercato nuovi antivirali, sempre più potenti, e caratterizzati da una bassa insorgenza di resistenza e da un ottimo profilo di tollerabilità, consentendo un trattamento sempre più efficace del paziente con Epatite B.

In Italia è stato recentemente approvato un nuovo farmaco, telbivudina, per l'epatite cronica B. Una nuova arma per fermare la malattia. Quali sono i vantaggi determinati dalla disponibilità nell'armamentario terapeutico di questo farmaco?

Vorrei fare riferimento ad uno studio, denominato GLOBE, protrattosi per due anni che ha messo in risalto- nei soggetti con caratteristiche simili a quelle tipiche dei pazienti italiani trattati con telbivudina- risultati estremamente positivi in termini di efficacia e di tollerabilità a lungo termine (2 anni). Ad oggi lo studio GLOBE fornisce i dati più solidi sull'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di un farmaco impiegato contro l'Epatite B. Nei pazienti HBeAg-negativi, la forma di Epatite B prevalente nella popolazione italiana, telbivudina dimostra una maggiore potenza e rapidità nel ridurre la carica virale rispetto ad altri farmaci già all'ottava settimana. Il 90 per cento dei pazienti a due anni risultavano PCR negativi: si tratta del dato più elevato ottenuto con un antivirale ad oggi. Nei pazienti HBeAg-positivi telbivudina si è dimostrata capace di indurre il tasso più elevato di sieroconversione anti-HBe (47%), superiore a quello ottenuto con il trattamento con gli altri antivirali orali e con l'interferone pegilato. L'elevata potenza d'azione, caratteristica peculiare di telbivudina, permette un abbattimento rapido e sostenuto nel tempo della replicazione virale, rendendo minima l'insorgenza di resistenza a lungo termine. Inoltre, telbivudina è l'unico antivirale orale specifico per HBV, che non mostra attività contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Per tanto, è l'unico a poter essere impiegato nei pazienti con coinfezione HBV/HIV, che non necessitano di un'HAART. Tutti questi aspetti fanno del farmaco un valido strumento terapeutico a cui il medico oggi non può rinunciare. Sulla base di questi importanti risultati, le recenti Raccomandazioni per il trattamento dell'Epatite B, nate sotto l'egida di importanti Società scientifiche nell'ambito dell'epatologia, indicano l'impiego di telbivudina in prima linea nel trattamento dei pazienti con Epatite B.

“Nei pazienti HBeAg-negativi, la forma di Epatite B prevalente nella popolazione italiana, telbivudina dimostra una maggiore potenza e rapidità nel ridurre la carica virale rispetto ad altri farmaci già all'ottava settimana. Il 90 % dei pazienti a due anni risultavano PCR negativi: si tratta del dato più elevato ottenuto con un antivirale ad oggi. Nei pazienti HBeAg-positivi telbivudina si è dimostrata capace di indurre il tasso più elevato di sieroconversione anti-HBe (47%), superiore a quello ottenuto con il trattamento con gli altri antivirali orali e con l'interferone pegilato ”

Quali sono i criteri per la scelta della terapia?

I criteri riguardano, ovviamente, l'efficacia di un farmaco e la rapidità di azione. Nello stesso tempo si cerca di individuare la strategia terapeutica migliore per allontanare il più possibile nel tempo la resistenza. Il medico non deve mai dimenticare che tutti i farmaci nel tempo danno una resistenza. Ne sanno qualcosa quanti soffrono di malattie batteriche che vedono gli antibiotici che assumono non più efficaci dopo un certo periodo di tempo.

Tornando alle sfide, qual è l'ultima?

E' quella nei confronti del malato cronico con una considerevole replicazione virale, e cioè i malati a rischio. Sono pazienti da seguire

con la massima attenzione. Perché, come abbiamo già detto, possono andare incontro a situazioni peggiorative molto gravi e, addirittura, mortali. In Italia sono molti i malati in queste condizioni e solo una minima parte è in terapia; bisogna quindi cercare di individuarli. Molti di questi sono malati e non lo sanno. Ma c'è anche una sfida di carattere generale che riguarda la proposizione di iniziative di informazione ed educazione della popolazione. Ho l'impressione che si sia abbassata la guardia. Ammalarsi di epatite virale nella forma cronica grave può essere anche un problema di economica sanitaria. Trattando per trent'anni un malato in modo continuo la spesa non supera i 10 mila euro l'anno e cioè 300 mila nel corso del trentennio. Ma se questo paziente non viene curato, almeno nel 50 per cento dei casi, evolve verso cirrosi e tumore del fegato. Il costo economico per trattare questi pazienti è notevolmente più alto. Quello sociale impossibile da quantificare.