



AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ
ASSOCIAZIONI
SCIENTIFICHE

GESTIONE CLINICA DELLA EPATITE B NEGLI IMMUNOCOMPROMESSI: AGGIORNAMENTO ITALIANO 2017

Estensori: Alfredo Marzano (Coordinatore) *Torino* - Raffaele Bruno, *Pavia* - Stefano Fagioli, *Bergamo*
Massimo Marignani, *Roma* - Salvatore Madonia, *Palermo* - Pierluigi Toniutto, *Udine*
Mauro Viganò, *Milano*

Documento pubblicato on line a Febbraio 2017



**GESTIONE CLINICA DELLA EPATITE B NEGLI IMMUNOCOMPROMESSI:
AGGIORNAMENTO ITALIANO 2017**

**ALFREDO MARZANO¹, RAFFAELE BRUNO², STEFANO FAGIUOLI³, MASSIMO
MARIGNANI⁴, SALVATORE MADONIA⁵, PIERLUIGI TONIUTTO⁶, MAURO VIGANO'⁷
PER L'ASSOCIAZIONE ITALIANA STUDIO FEGATO (AISF).**

1. GASTROEPATOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERA CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA, OSPEDALE SAN GIOVANNI BATTISTA, MOLINETTE, TORINO; 2. DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, UNITA' EPATOLOGIA, UNIVERSITA' DI PAVIA-FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO; 3. GASTROENTEROLOGIA EPATOLOGIA E TRAPIANTOLOGIA, PAPA GIOVANNI HOSPITAL – BERGAMO, ITALY; 4. UOC MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE E DEL FEGATO, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SANT'ANDREA, FACOLTA' DI MEDICINA E PSICOLOGIA, UNIVERSITA' SAPIENZA, ROMA; 5. DIPARTIMENTO DI MEDICINA, OSPEDALE V. CERVELLO, PALERMO; 6. CLINICA DI MEDICINA INTERNA, SEZIONE DI EPATOLOGIA E TRAPIANTO EPATICO, DIPARTIMENTO DI AREA MEDICA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE; 7. DIVISIONE DI EPATOLOGIA, OSPEDALE SAN GIUSEPPE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO.

Ringraziamento alla Dr.ssa Alessandra Tucci per la revisione finale del testo.

1. Introduzione

Le raccomandazioni italiane per la profilassi e terapia dell'epatite B nei pazienti immunocompromessi sono state pubblicate per la prima volta nel 2007 **(1)**, a seguito della loro discussione durante un primo workshop nazionale approvato dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) nel 2005. Il documento fu discusso in un nuovo meeting nel 2007, subito dopo la pubblicazione, e poi aggiornato nel 2011, in una nuova edizione della conferenza organizzata a Torino con la speciale approvazione dell'AISF.

L'attuale documento combina le indicazioni dell'edizione 2011 con le evidenze emerse dalla letteratura degli ultimi 5 anni.

2. Metodi

Le indicazioni del 2011 sono state combinate con recenti revisioni sistematiche nei differenti campi d'immunosoppressione e con la letteratura specifica riferita a HBV, riesaminata dall'autore principale (AM) e dai diversi coautori.

L'aggiornamento è stato effettuato sulla struttura originale del documento del 2007, con l'inserimento di alcuni aggiornamenti e nuovi capitoli, e suddiviso in due parti: a) generale; b) ambiti specifici.

Capitolo generale.

3. Definizioni.

Il rischio di riacutizzazione di HBV negli immunodepressi è correlato alla condizione virologica del portatore, che può essere identificato come attivo (AC), inattivo (IC) o potenziale occulto (pOBI), in relazione ai dati anamnestici (evidenza o meno d'attività infiammatoria), virologici, strumentali e biochimici. La condizione di pOBI è peculiare dei soggetti HBsAg negativi/anti-HBc positivi.

Le indicazioni relative alle diverse condizioni contenute nel documento originario del 2007 sono state integrate con la recente letteratura. In particolare sono stati ridefiniti:

- **Il limite dell'HBV DNA significativo (2000 UI/mL)** utilizzato per distinguere il profilo di replicazione attivo (A) dall'inattivo (I), in accordo con le indicazioni internazionali; la definizione di questo livello è utile sia per la definizione del profilo virologico, che per la scelta del miglior trattamento antivirale **(2-3)**;
- **Il ruolo dell'HBsAg quantitativo (qHBsAg).** Nella pratica clinica un livello di qHBsAg < 1000 UI/mL appare capace di predire la condizione di carrier inattivo con una singola valutazione puntiforme (spot) in combinazione con HBV DNA < 2000 UI (accuratezza diagnostica del 94% e valore predittivo positivo dell'87%), in pazienti anti-HBe positivi, genotipo D. Una buona performance è stata segnalata anche nei pazienti asiatici di genotipo B e C, anti-HBe positivi **(4-5)**;
- **L'uso di strumenti diagnostici non-invasivi**, in particolare dell'elastografia epatica (Fibroscan), per la stadiazione **(3)**. Riguardo al Fibroscan, diversi studi hanno individuato in un valore di Stiffness Epatica (LS) < 5.3-6.0 KPa il limite utile a definire l'assenza di fibrosi epatica significativa nel portatore inattivo **(6)**.
- **La definizione del quadro d'infezione B occulta (OBI).** Nei pazienti HBsAg-negativi, la definizione di "vero" o "falso" OBI riprende e conferma le indicazioni del "documento di Taormina" **(7)**. Recentemente alcune esperienze hanno riportato la possibile presenza di HBV DNA intraepatico (OBI) anche in soggetti con positività

per anti-HBs, isolata o associata all'anti-HBc, talvolta vaccinati (in particolari condizioni epidemiologiche asiatiche) (8). Segnalazioni aneddotiche hanno descritto la riacutizzazione HBV anche in questa condizione virologica. In questi pazienti sembra più alto il tasso di mutanti dell'antigene di superficie, meno inclini all'effetto neutralizzante degli anticorpi protettivi (anti-HBs) (9). Alla luce di tali evidenze i portatori isolati di anti-HBs sottoposti a pesante immunosoppressione a causa di malattia ematologica, specie in assenza di un'accertata pregressa vaccinazione, dovrebbero essere considerati allo stesso modo degli anti-HBc positivi.

Commento. Indicazioni provenienti dall'esperienza asiatica hanno recentemente proposto il termine di portatore a bassa viremia in alternativa alla condizione di IC, nei soggetti anti-HBe positivi. Dal punto di vista clinico tale definizione individua nel livello di HBV DNA il principale discriminante. Questo approccio si adatta meglio alle caratteristiche virologiche asiatiche, meno alle europee e mediterranee, per la prevalenza in queste ultime del genotipo D e della variante d'epatite cronica anti-HBe, caratterizzata da fasi di bassi livelli viremici in presenza di fibrosi significativa. Nel contempo circa un terzo dei soggetti IC presenta livelli viremici superiori (>2000 - ≤ 20000 UI/mL) con transaminasi normali e assenza di fibrosi durante fasi d'osservazione prolungate (area grigia) (10-12).

Per tale motivo si ritiene utile sottolineare, nello scenario nazionale, l'utilità della combinazione del profilo virologico (HBV DNA < 2000 UI, qHBsAg < 1000 UI), sierologico (transaminasi normali) e della stadiazione (assenza di segni ecografici compatibili con epatopatia cronica e/o ipertensione portale; fibroscan < 6 KPa) per individuare la condizione di portatore inattivo, a seguito di valutazione episodica ("spot"), frequentemente richiesta in corso d'immunosoppressione per l'impossibilità di ricorrere a lunghe fasi di monitoraggio.

4. Screening.

Al fine di definire il profilo virologico, **tutti i pazienti devono essere testati al basale con uno Screening Completo (SC) per i marcatori di HBV** (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) prima dell'avvio di un trattamento immunosoppressivo. La determinazione di HBV DNA va riservata ai pazienti HBsAg positivi e pOBI giudicati ad alto rischio ($> 10\%$, specie in ambito onco-ematologico) per l'individuazione di soggetti viremici e/o "falsi OBI".

La necessità di eseguire anti-HBs e anti-HBc rimane controversa in alcuni campi clinici (oncologia, malattie infiammatorie intestinali, etc.) per il basso rischio di riacutizzazione (13). Tuttavia, la costante e progressiva introduzione di molti farmaci con profonda influenza diretta o indiretta sul sistema immune ne consiglia la loro valutazione preliminare.

Il preciso inquadramento del paziente immunodepresso richiede un'attenta **valutazione basale**, che comprenda i dati anamnestici, l'esame clinico ed una serie di accertamenti virologici, biologici e strumentali (comprensivi di qHBsAg e Fibroscan) riportati nella **Tabella 1**.

Tabella 1. Valutazione basale

	Portatore attivo	Portatore Inattivo	pOBI (Anti-core)
HBsAg	+	+	-
HBeAg	-/+	-	-
Anti-HBe	-/+	+	±
Anti-HBc	+	+	+
Anti-HBs	-	-	±
qHBsAg	> 1000	< 1000 ^{°°}	-
ALT	Incrementate (Persistente o intermittente)	Normali*	Normali*
HBV DNA (IU/mL) Siero	> 2000	< 2000 ^{°°}	-
HBV DNA (IU/mL) Fegato	+	+	+
Liver Stiffness (kPa)	> 6 o < 6 [^]	< 6*	<6*

* in assenza di concause di epatopatia; ^ immunotollerante HBeAg+; °° nell'area mediterranea circa 1/3 presenta valori di HBV DNA > 2000 e/o qHBsAg > 1000 (area grigia)

5. Definizione del rischio di riattivazione.

Considerando la letteratura nei diversi campi dell'immunosoppressione ed in analogia a quanto recentemente proposto a livello internazionale, viene proposta la gradazione del rischio di riattivazione HBV in: alto (> 10%), moderato (1-10%) e basso (< 1%) **(14)**.

6. Valutazione epatologica.

Nei pazienti HBsAg positivi e pOBI con rischio elevato di riattivazione (> 10%), immunodepressi, si ritiene utile la **valutazione specialistica epatologica** per la definizione della migliore strategia di trattamento.

La stessa non è richiesta nei pazienti senza alcun marcatore di esposizione al virus B, se non in condizioni particolari (allocazione di organi a potenziale o evidente rischio infettivo per HBV) o nei soggetti pOBI sottoposti a terapie giudicate a basso-medio rischio (< 10%, riferimento capitolo 6) per i quali si richieda il solo monitoraggio.

7. Definizione di evento virologico e clinico significativo.

Queste definizioni ricalcano le indicazioni del 2007 (1), confermando come **evento virologico** significativo la:

a) Siero-Reversione (SR) nei pOBI, caratterizzata dalla *ricomparsa dell'HBsAg* in soggetti originariamente negativi;

b) Riattivazione virologica (VBK) nei soggetti HBsAg positivi, individuata dall'aumento dell'HBV DNA di almeno un logaritmo rispetto al basale, in presenza o meno di trattamento antivirale.

Per **evento clinico** s'intende l'incremento delle transaminasi (epatite) al di sopra della norma, in concomitanza di un evento virologico

8) Strategie ed opzioni di trattamento.

Vengono individuate 3 strategie di gestione del paziente immunodepresso:

1) terapia preventiva (pre-emptive), tramite il monitoraggio dei marcatori di HBV; il controllo è finalizzato alla terapia precoce con antivirali per la prevenzione dell'evento clinico, da attivare in caso di rilievo di un evento virologico significativo (SR o VBK).

Questa strategia è consigliata negli ambiti clinici considerati a rischio di riattivazione basso-moderato (< 1-10%), mentre nei soggetti ad alto rischio (> 10%) si ritiene preferibile la profilassi.

Considerando i marcatori virologici di riattivazione si suggerisce l'utilizzo di:

a) HBV DNA nei pazienti IC, al fine d'individuare e trattare precocemente la ripresa virologica, in quanto associata nella maggioranza dei casi alla riattivazione epatitica;

b) HBsAg nei soggetti anti-core (pOBI), al fine d'individuare precocemente la SR, che si associa frequentemente alla riattivazione epatitica.

In entrambi i casi si consiglia il controllo combinato delle transaminasi.

Commento. Nei pOBI il monitoraggio dell'HBsAg viene preferito all'HBV DNA *per l'elevata specificità* del primo rispetto al secondo nel predire l'evento clinico (epatite) ed indicare la necessità di un pronto trattamento. Difatti l'estrema sensibilità della viremia può portare ad individuare nei pOBI fugaci oscillazioni viremiche (blip), associate alla franca SR ed epatite in circa il 50% dei casi (*limitata specificità, alta sensibilità*) (15).

Pertanto, la scarsa specificità, l'elevato costo della viremia e la sua scarsa maneggevolezza in corso di terapie spesso prolungate per anni, portano a preferire l'utilizzo di un semplice marcatore qualitativo (HBsAg).

Al fine d'individuare le rare condizioni di riacutizzazione in corso di negatività di HBsAg con le tecniche routinarie l'HBV DNA andrà comunque ricercato in ogni pOBI con incremento delle transaminasi.

In corso di monitoraggio il marcatore virologico (HBsAg o HBV DNA) andrà ricercato ogni 1 (fase precoce d'immunosoppressione)-3 (fase tardiva) mesi nei primi 6-12 mesi e ogni 3-6 mesi successivamente, associando il controllo delle transaminasi (ALT).

2) profilassi, eseguita con un antivirale e diretta al trattamento preventivo della riattivazione virologica e biochimica nei soggetti giudicati a rischio significativo (> 10%) (IC o pOBI).

Questa opzione deve considerare il rischio clinico, il profilo virologico, la stadiazione e la sostenibilità della profilassi universale, confrontata con il marcatore usato per il monitoraggio in prospettiva di terapia preventiva.

La profilassi con **lamivudina (LAM)** è indicata nei pOBI con viremia determinabile ed in quelli non viremici giudicati ad alto rischio (> 10%), per la buona capacità protettiva dimostrata nelle coorti cliniche disponibili (**16-18**). Nei pazienti trattati si consiglia il monitoraggio trimestrale di HBsAg e ALT, con la pronta esecuzione della viremia in caso di evento virologico. In caso di VBK in corso di terapia andrà prontamente attivata una terapia di salvataggio con **tenofovir disoproxil fumarato (TDF)** (previa attenta valutazione del quadro nefrologico e delle potenziali interazioni) o preferenzialmente con **tenofovir alafenamide (TAF)**, non appena disponibile nel prossimo futuro. Nei casi con importante compromissione renale ed in attesa del TAF andrà considerata la terapia con **entecavir (ETV) 1 mg**, adattato per la funzione renale.

Nei pazienti con profilo di **IC** definiti, secondo i criteri stringenti precedentemente descritti e senza viremia, il trattamento profilattico con **LAM** può essere considerato, mantenendo uno stretto monitoraggio virologico (HBV DNA trimestrale) per una pronta terapia di salvataggio. Nel caso in cui non fosse possibile garantire lo stretto monitoraggio virologico andrebbe valutata la profilassi con **ETV 0.5 mg**.

Nei soggetti **IC con viremia determinabile risulta ottimale la profilassi con ETV 0.5 mg** e subottimale quella con lamivudina (ad oggi l'unica opzione che rientri nei criteri di prescrivibilità a livello nazionale, ex-Nota AIFA 32 bis, 2009). Difatti, alla luce delle evidenze cliniche e scientifiche emerse nell'ultimo decennio, i migliori risultati nei pazienti viremici sono stati ottenuti con ETV rispetto a LAM, in quanto il farmaco ha dimostrato una completa capacità protettiva anche in pazienti con bassa viremia basale (< 2000 UI/mL), a fronte di un 5-10% di resistenza alla lamivudina in corso di profilassi semestrale (**19**). Non sono invece disponibili dati di letteratura sull'uso di TDF in questa categoria di pazienti.

L'indicazione all'utilizzo del farmaco è inoltre supportata da varie motivazioni: a) la particolare fragilità dei pazienti immunodepressi ed il potenziale impatto della riacutizzazione, specie in ambito oncologico; b) il costante prolungarsi del trattamento antivirale per periodi superiori ai 12 mesi (capitolo 9), con conseguente incremento del rischio di lamivudina-resistenza; c) l'ottima capacità protettiva di ETV (con conseguente riduzione del rischio di eventi clinici e/o di sospensione delle terapie immunosoppressive e oncologiche); d) dal favorevole rapporto tra costo del farmaco (in probabile decremento per la possibile introduzione di generici nel prossimo futuro) e la possibilità di ridurre la periodicità di controllo della viremia (indicato dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento, per

confermarne la negativizzazione, e poi ogni 6-12 mesi successivamente) per la sua elevata barriera genetica **(2, 19)**.

3) Terapia. Nei soggetti con profilo d'attività **(AC)** (originariamente o al momento della riattivazione) il trattamento con un antivirale è da considerarsi indispensabile e non procrastinabile; la terapia andrà continuata a tempo indefinito, con monitoraggio del tutto analogo al soggetto immunocompetente **(1-2)**.

In questi pazienti è oggi indicato l'utilizzo di **ETV o TDF**. Riguardo a quest'ultimo andrà preferita la formulazione di **TAF**, di prossima introduzione, in quanto dotata di una migliore tolleranza renale. Il dato è di particolare importanza nei pazienti immunodepressi per le frequenti comorbidità ed i numerosi trattamenti, con rischio d'interazioni farmacologiche **(2, 20)**.

9. Durata del trattamento antivirale.

La terapia nei soggetti AC è a tempo indeterminato, a meno di perdita dell'HBsAg, dopo un congruo periodo di consolidamento **(2)**.

La durata della profilassi nei pazienti IC e pOBI rimane controversa, ma dati sul rituximab (un farmaco fortemente immunosoppressivo) indicano che il rischio di riacutizzazione legato all'immuno-ricostituzione si concentra nel primo anno nei soggetti originariamente HBsAg positivi e anche a lungo termine (sino a 18-60 mesi) nei pOBI **(21)**.

In assenza di marcatori di immuno-ricostituzione che potrebbero guidare la durata della profilassi, si consiglia di continuare la stessa per almeno: a) 12 mesi dal termine della terapia immunosoppressiva nei pazienti HBsAg positivi (IC); b) 18 mesi nei pOBI.

In entrambe le condizioni la profilassi dovrebbe essere interrotta solo in presenza di remissione clinica della patologia sottostante (specialmente se ematologica), laddove non siano previsti nuovi trattamenti immunosoppressivi. In entrambe le condizioni virologiche si raccomanda un attento monitoraggio dei marcatori virologici (HBsAg in pOBI; HBV DNA in IC), specie nei 6-12 mesi successivi alla sospensione della profilassi, in quanto più del 50% delle riacutizzazioni si manifesta in questa fase **(19, 22)**.

10. Monitoraggio in corso e dopo trattamento antivirale.

I portatori attivi richiedono un monitoraggio clinico e della risposta virologica analogo ai soggetti immunocompetenti.

Nei pOBI, in caso di profilassi con LAM, è indicato il controllo di transaminasi e HBsAg trimestrale.

Nei soggetti HBsAg positivi, trattati in regime di profilassi, il monitoraggio andrà effettuato tramite la ricerca di HBV DNA (trimestrale con LAM; ogni 6-12 mesi, dopo negativizzazione, con ETV).

Analogo monitoraggio (HBsAg in pOBI e HBV DNA nei portatori conclamati) è richiesto dopo 1 mese, inizialmente, e quindi ogni 3 mesi nel primo anno dopo la sospensione, ogni 6 mesi successivamente.

In corso di profilassi con LAM la ricomparsa di HBsAg (SR) in pOBI o di VBK in IC deve indurre la pronta attivazione di una terapia antivirale con TDF o TAF.

In caso di VBK o Risposta Virologica Parziale (PVR) in corso di trattamento con un antivirale diverso dalla lamivudina, andrà attivata una terapia di combinazione di salvataggio associando un nucleosidico al nucleotidico **(2)**.

11. Strategie di gestione e trattamento.

La strategia di gestione in relazione al profilo virologico ed al rischio di riacutizzazione è riportata nella **Tabella. 2**.

	Portatore Attivo	Portatore Inattivo	Portatore Inattivo	pOBI (Anti-core)
HBsAg	+	+	+	-
HBV DNA (IU)	> 2000	Positivo	Negativo	Negativo
LS (KPa)	> 6 o < 6 [^]	<6 [*]	< 6 [*]	<6 [*]
Rischio di Riattivazione > 10%	+++	++	+	+§/-
Farmaco in caso di trattamento	ETV o TDF (TAF)	ETV	LAM (stretto monitoraggio HBV DNA) o Entecavir**	LAM (monitoraggio HBsAg)
Durata del trattamento	Indefinito	Profilassi per almeno 12 mesi dalla fine IS ^{°°}	Profilassi per almeno 12 mesi dalla fine IS ^{°°}	Profilassi per almeno 18 mesi dalla fine IS ^{°°}

* in assenza di concause di epatopatia; [^] immunotollerante; ^{°°} dopo sospensione dei farmaci immunosoppressivi e regressione o controllo della malattia di base; § anti-CD 20 utilizzati in malattia onco-ematologica; IS: immunosoppressione; LAM: lamivudina; ETV: entecavir; TDF: tenofovir; TAF: tenofovir alafenamide; ** mancata garanzia di monitoraggio in corso di profilassi; LS: Liver stiffness.

12. Ambiti specifici.

In questa sezione sono state riassunte le principali indicazioni in ambito: 1) oncologico ed ematologico (MM); 2) dialisi e trapianto organi solidi (SF); 3) trapianto epatico (PLT) 4) reumatologia (MV); 5) IBD e dermatologia (SM); 6) HIV (RB); co-infezione HCV (AM).

12.1 Oncologia, ematologia e trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

Da questo ambito deriva il maggior contributo della letteratura sull'immunosoppressione, che conferma un maggior rischio di riacutizzazione nei soggetti HBsAg positivi, rispetto ai pOBI, in particolare se portatori di livelli rilevabili/alti di viremia sierica antecedente la chemioterapia.

Anche se la riattivazione di HBV è più comunemente riportata in pazienti con neoplasie ematologiche, il suo rischio è sostanziale anche in *pazienti HBsAg positivi* con tumori solidi (ST). In oncologia vari studi clinici prospettici randomizzati e 4 meta-analisi hanno dimostrato la superiorità della somministrazione profilattica di un antivirale nel controllo della riacutizzazione rispetto alla terapia preventiva (pre-emptive).

Ematologia. Nei soggetti **HBsAg positivi** il rischio è considerevole (24-88%, mediana 50%) e viene amplificato dall'uso di rituximab (RTX). Il farmaco ed il trapianto di midollo sono inoltre associati ad un rischio significativo (> 10%, 4.3-41%) anche nei pOBI **(23-32)**. In quest'ultima categoria virologica il rischio di riattivazione rimane invece dibattuto con i diversi biologici di recente introduzione (imatinib, bortezomib, mogamulizumab, ofatumumab, carfilzomib, romidepsina, etc.) **(33)**.

Riguardo al trattamento antivirale dei pazienti HBsAg positivi, i dati più corposi fanno riferimento all'era lamivudina, ma la nota superiorità dei farmaci più recenti, in termini di potenza e barriera genetica, porta oggi ad indicare la necessità di utilizzare ETV o TDF (preferenzialmente TAF) nei pazienti viremici **(2, 19, 32, 34)**.

Nei **pOBI** trattati con rituximab per linfoma e/o sottoposti a trapianto di midollo la lamivudina mantiene un ruolo prevalente, per i buoni risultati riportati in coorti cliniche **(16-18)** e l'assenza di una comprovata maggiore efficacia protettiva degli altri antivirali. Difatti un unico studio controllato ha segnalato la maggiore efficacia di entecavir in confronto alla lamivudina. Il lavoro è stato condotto in Asia in pazienti con una particolare condizione virologica (HBV DNA positivi al basale nel 38% dei casi, rispetto a meno del 5% atteso nelle casistiche occidentali), sottoposti a profilassi per soli 3 mesi. La recidiva (viremia determinabile, accompagnata da SR solo nel 50% dei casi) si è manifestata più frequentemente con LAM, ma esclusivamente dopo la sospensione degli antivirali (0.5-14.4 mesi), senza dimostrare una maggiore efficacia protettiva di ETV in corso di trattamento profilattico **(27)**.

Trapianto di midollo (Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT). In studi retrospettivi, i pazienti sottoposti a *trapianto allogenico* (aHSCT) sono stati identificati come a più elevato rischio di riattivazione HBV rispetto al *trapianto autologo*, a causa della minore immunosoppressione necessaria nel secondo gruppo.

Negli aHSCT, anche lo status di pOBI è un sostanziale fattore di rischio per la riattivazione (14-50% nei soggetti HBsAg-positivi; 14-86% in quelli pOBI).

Diversi dati mostrano che il trasferimento di immunità del donatore tramite aHSCT può influenzare l'immunità post-trapianto del ricevente, con possibile clearance dell'HBsAg dopo aHSCT da donatori immuni (portatori di anti-HBs).

L'uso di donatori di midollo HBsAg positivi è associato alla trasmissione dell'infezione e richiede il trattamento con antivirali di donatore e ricevente.

In caso di donatori di midollo anti-HBc positivi, la trasmissione dell'infezione rimane dibattuta e sono disponibili solo piccole serie osservative **(29)**.

Oncologia. Tra i pazienti con tumori solidi la riacutizzazione si manifesta nel 14-41% dei soggetti **HBsAg positivi**, più frequentemente a seguito di terapia del cancro al seno (range 41-56%), rispetto alle altre neoplasie (14-21%), in relazione all'uso concomitante di *antracicline e corticosteroidi*.

Queste differenze sono state correlate all'intensità della chemioterapia, piuttosto che alla natura della neoplasia stessa. Nuovi dati, in costante evoluzione, derivano dalla recente introduzione di numerosi chemioterapici selettivi (biologici) (33).

A differenza dell'ematologia, nei **pOBI** con ST il rischio molto limitato legato ai trattamenti chemioterapici, pur in presenza di alcune segnalazioni aneddotiche, non giustifica la profilassi universale (13, 28-29).

Statements.

- **Lo SC è indicato in tutti i pazienti ematologici.**
- **Nei pazienti oncologici è indispensabile lo screening per HBsAg.** La ricerca di anti-HBc e anti-HBs rimane dibattuta, ma consigliabile in caso d'utilizzo di farmaci biologici.
- Negli **AC** è indicato il trattamento con **ETV o TDF (TAF)** a tempo indeterminato.
- Negli **IC** è indicata la profilassi con **LAM** (HBV DNA-negativi) o **ETV** (HBV DNA-positivi) per almeno 12 mesi dalla fine dell'IS.
- Nei **pOBI in ambito ematologico** è indicata la profilassi con **LAM** per almeno 18 mesi dalla fine dell'immunosoppressione.
- **Nei pOBI in ambito oncologico** non è indicata la profilassi universale.
- **Auto-HSCT:** il paziente andrà trattato in relazione al profilo virologico.
- **Allo-HSCT:** l'infezione da HBV del donatore non è da ritenere una controindicazione al trapianto, in relazione alle attuali disponibilità di farmaci antivirali efficaci. Di seguito i diversi profili:
 1. **Donatore HBsAg positivo:** questi donatori richiedono la valutazione epatologica per la definizione del quadro virologico, l'attivazione del migliore trattamento antivirale e la scelta della strategia di protezione del ricevente post-trapianto. Con una corretta gestione possono essere utilizzati per l'aHCST sia i riceventi HBsAg positivi, che negativi.
 2. **Riceventi HBsAg positivi:** questi pazienti devono essere trattati con un antivirale in accordo con il profilo virologico, previa valutazione e monitoraggio epatologico.
 3. **Riceventi pOBI da donatori HBsAg negativi (indipendentemente da anti-HBc):** devono essere trattati con LAM in regime di profilassi universale per almeno 18 mesi dopo la fine dell'immunosoppressione; la sospensione dell'antivirale andrà considerata solo in presenza di remissione della malattia ematologica e/o della GVHD.
 4. **Riceventi naive (senza alcun marcatore per HBV) da donatori naive:** non richiedono un particolare monitoraggio riferito a HBV, la cui ricerca andrà valutata solo in caso di alterazione delle transaminasi.
 5. **Riceventi naive da donatori pOBI:** con la limitazione delle scarse evidenze segnalate precedentemente viene proposta la strategia "pre-emptive", con il monitoraggio di HBsAg e transaminasi mono/trimestrale nel ricevente. In caso di scarsa aderenza e/o particolare immunosoppressione andrà valutata la profilassi universale con LAM.
 6. **La vaccinazione anti-HBV dei riceventi:** è consigliabile ma spesso limitata dal tempo della procedura e dalla condizione immunologica, influenzata dalla malattia ematologica. In questi pazienti l'impiego delle HBIG rimane invece controverso e aneddotico.

7. **La vaccinazione anti-HBV dei donatori:** è fortemente raccomandata, se possibile, per la possibilità di trasmissione passiva dell'immunità.

12.2 Dialisi e trapianto di organi solidi (SOT).

In questa condizione tutti i pazienti devono essere sottoposti alla valutazione basale.

Nei pazienti **HBsAg positivi** in dialisi si consiglia il trattamento con ETV. Da evitare la lamivudina per l'elevato rischio di mutanti. Nel caso in cui si rendesse necessario il trattamento di varianti lamivudina-resistenti andrà utilizzato il TDF (preferibilmente TAF). ETV o TAF andranno continuati dopo il trapianto renale, adattati per la funzione renale, mentre in caso di TDF e indisponibilità di TAF andrà valutata la terapia con ETV post-trapianto per preservare l'organo trapiantato.

Nei pazienti con malattia renale terminale e dopo trapianto solido o renale la dose del farmaco antivirale deve essere modulata a seconda della percentuale di filtrazione glomerulare (in caso di diuresi conservata) e con il dosaggio pieno dopo l'emodialisi (HD), in caso di emofiltrazione, per evitare mutanti multiresistenti selezionati da dosaggi subottimali. Nei pazienti in trattamento è indicato un attento monitoraggio.

Nessuna profilassi è richiesta in caso di trapianto di organo solido da **donatori anti-HBc positivi**, né nei **riceventi pOBI**. In entrambe le condizioni è consigliato il monitoraggio di ALT e HBsAg per la diagnosi di RS ed il suo pronto trattamento.

Il trapianto di rene o altro organo solido proveniente da donatore HBsAg positivo è fattibile, previa vaccinazione e documentata risposta del ricevente (trapianto di rene da vivente) oppure attivando una terapia profilattica con un antivirale post-trapianto nel ricevente, in accordo con il profilo virologico del donatore e della carica virale. L'impiego di HBIG in questo contesto rimane invece controverso.

Nel ricevente di questi organi il trattamento antivirale andrà continuato per almeno 12 mesi dal trapianto e sospeso solo in caso di persistente negatività di HBsAg e di produzione di anticorpi anti-HBs, proseguendo un attento monitoraggio, specie nei primi 6-12 mesi dopo la sospensione.

La vaccinazione dei pazienti in dialisi naive, dei donatori (in caso di donatori viventi) e dei riceventi è fortemente consigliata. In questo ambito l'impiego di vaccini ricombinanti con adiuvanti sembra essere promettente **(35-42)**.

Statements.

- **Tutti i pazienti devono essere sottoposti a SC.**
- **Nei soggetti HBsAg positivi è indicata la valutazione epatologica** per la precisa definizione del quadro virologico e delle strategie di trattamento.
- **I riceventi pOBI di SOT non necessitano di profilassi universale** dopo trapianto.
- **In caso di donatori pOBI non è indicata la profilassi universale del ricevente**, ma il solo monitoraggio.
- **Il SOT da donatori HBsAg positivi è fattibile in riceventi vaccinati con successo per HBV. In caso di riceventi non vaccinati dovrà essere instaurata una terapia antivirale profilattica con entecavir, da mantenere per almeno 12 mesi, e sospesa solo in caso di HBsAg-negatività e comparsa di anti-HBs.**
- **La vaccinazione, da effettuare preferenzialmente con vaccini potenziati, è consigliata in tutti i riceventi di SOT e nei donatori viventi.**

12.3 Trapianto epatico.

In assenza di profilassi la **ricidiva HBV (RB)** nei riceventi originariamente HBsAg positivi è > 80%; con le sole HBIG si manifesta nel 20% dei soggetti non viremici, rimanendo elevata nei viremici, e risulta < 5% nei pazienti trattati con un antivirale e HBIG.

In caso di donatori pOBI è possibile l'insorgenza di un'**epatite B De-Novo (DN)**. Il rischio è strettamente correlato alla condizione virologica del ricevente. In assenza di profilassi il rischio di DN può considerarsi basso (< 2%) nel ricevente positivo per anti-HBc e anti-HBs, moderato (< 10-13%) nel ricevente positivo esclusivamente per uno degli anticorpi (anti-HBs o anti-HBc) e alto (> 40%) nel ricevente completamente naive per marcatori immunologici di HBV **(43)**.

La recente letteratura internazionale, riferita alla gestione dell'epatite B post-trapianto epatico (LT), ha proposto l'utilizzo di una profilassi con solo ETV o TDF nei riceventi originariamente HBsAg positivi e di LAM nella prevenzione della DN, senza il supporto di HBIG. Tali indicazioni derivano prevalentemente da coorti retrospettive o da studi non randomizzati **(44-45)**. Nel contempo a livello nazionale prevale l'utilizzo della combinazione di antivirali e HBIG **(46)**.

Statements.

- **Tutti i candidati a trapianto epatico devono essere sottoposti a SC (comprensivo della ricerca degli anticorpi anti-HDV in caso di positività per HBsAg).**
- **I pazienti HBsAg positivi devono essere trattati prima del trapianto di fegato con ETV o TDF (TAF), al fine di negativizzare l'HBV DNA o ridurne perlomeno la carica a livelli < 2000 UI/mL.**
- **La combinazione tra il farmaco antivirale e HBIG è consigliata nella sola fase perioperatoria (primi 6-12 mesi).** Successivamente la profilassi potrà essere continuata con il solo farmaco antivirale, con attento monitoraggio (HBsAg e transaminasi) per una pronta terapia di salvataggio.
- **La dose consigliata di HBIG dopo i primi 3 mesi dal trapianto e la stabilizzazione clinica è di 1000 UI/mese.**
- **La sospensione delle HBIG non è consigliata nei pazienti co-infetti con HDV, per la mancata disponibilità di un farmaco antivirale ad azione diretta su HDV.**
- **Nella prevenzione della DN è consigliato l'utilizzo della sola LAM a tempo indeterminato, mentre la combinazione con HBIG andrebbe valutata nei soli riceventi naive a maggior rischio, limitatamente al periodo perioperatorio (primo mese).**
- **Il trapianto epatico da donatori HBsAg positivi è fattibile solo in riceventi senza co-infezione HDV e preferenzialmente in pazienti già HBsAg positivi; in questi ultimi è indicato il solo trattamento con ETV o TDF (TAF), in quanto le HBIG risultano inefficaci. L'utilizzo di donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg negativi rimane invece aneddotic e da valutare solo in condizioni di emergenza.**

12.4 Reumatologia

In questo ambito la letteratura dell'ultimo decennio ha confermato un rischio medio-alto nei soli soggetti HBsAg positivi, pur con l'utilizzo dei nuovi biologici; in particolare nei soggetti pOBI è stato segnalato un rischio di RS dell'1.7% e del 3.2%, rispettivamente con farmaci antireumatici biologici e non biologici **(33)**.

L'aspetto più controverso riguarda l'impiego del RTX nei pazienti con malattie reumatiche ed in particolare Artrite Reumatoide (AR), in quanto sono stati descritti casi di riattivazione di HBV sia nei pazienti HBsAg positivi non trattati, sia in alcuni pazienti con infezione risolta, mentre nessun caso di riattivazione di HBV è mai stato riportato nei portatori sottoposti a profilassi.

L'analisi di 3 studi di coorte su 59 pOBI con AR trattati con terapie a base di RTX senza profilassi anti-HBV ha documentato in un solo caso (1.7%) un incremento di HBV DNA, senza flare epatitico nè RS, prontamente rientrato con la terapia antivirale. La strategia di monitoraggio richiede, però, il mantenimento di un controllo virologico serrato e prolungato.

In reumatologia la vaccinazione rimane controversa per il potenziale rischio di riattivazione della malattia autoimmune; di conseguenza viene consigliata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e raccomandata solo nei pazienti "a rischio" (viaggi o residenza in paesi endemici; professione medica; membri familiari infetti) in assenza di markers protettivi spontanei per HBV (47-56).

Recentemente è stata proposta una gradazione del rischio legato ai farmaci immunosoppressori ed alla condizione virologica riportata nella **Tabella 3 (14)**.

Tabella 3. Farmaci immunosoppressori, categoria virologica e rischio di riattivazione.

Alto rischio ($\geq 10\%$)		HBsAg positivi	pOBI
	Rituximab, Ofatumumab	x	x
	Antracicline, Steroidi > 10-20 mg > 4 settimane	x	
	Anti-TNF	x	
	Biologici	x	
Medio rischio (< 10%)	Steroidi < 10 mg > 4 settimane	x	
	Steroidi >10 mg > 4 settimane	x	x
Basso rischio (< 1%)	Immunosoppressori tradizionali (Azatioprina, Methotrexate, 6 MP), Steroidi intra-articolari, Steroidi < 1 settimana, Steroidi < 10 mg > 4 settimane	x	x

Statements.

- **In tutti i pazienti reumatologici è raccomandato lo SC.**
- **I pazienti HBsAg positivi devono essere trattati con un antivirale, secondo la loro condizione virologica.**
- **I pazienti pOBI devono essere monitorati.**

- **Nei pOBI trattati con RTX per le malattie non-ematologiche la profilassi con LAM rimane controversa**, ma deve essere considerata nei casi in cui non possa essere garantito un regolare e periodico monitoraggio.

12.5 IBD e dermatologia.

Alcuni studi europei hanno recentemente descritto una prevalenza di marcatori per HBV nei soggetti con IBD simile alla popolazione generale, in contrasto con una maggiore frequenza di pOBI descritta in passato.

In corso di trattamento il rischio di riacutizzazione è rilevante **solo nei pazienti HBsAg positivi** trattati con immunosoppressori associati a steroidi ad alto dosaggio e soprattutto nei pazienti trattati con infliximab, ma non in quelli anti-HBc positivi.

Non sono descritte riattivazioni nei pazienti pOBI trattati con adalimumab e risultano aneddotiche nei pazienti trattati con altri anti-TNF, sia in ambito gastroenterologico (IBD) che dermatologico (psoriasi) **(57-72)**.

Statements.

- **Nei pazienti con IBD o malattia dermatologica candidati a terapie IS è raccomandato lo SC.**
- **La profilassi o terapia antivirale è da riservare ai soli HBsAg positivi.**
- **Nei soggetti pOBI in corso di terapia con anti-TNF o biologici è consigliato il monitoraggio.**

12.6 HIV.

Tutti i pazienti HBsAg positivi dovrebbero essere sottoposti allo screening per HIV prima dell'impiego dei farmaci antivirali, al fine di evitare l'uso di analoghi nucleos(t)idici (LAM, ETV e TDF, attivi verso HIV) che possano indurre lo sviluppo di resistenze crociate.

I pazienti con co-infezione HIV-HBV devono essere sottoposti a trattamento sia per HIV, sia per HBV, con TDF (TAF, non appena disponibile) in combinazione con emtricitabina o LAM, più un terzo agente attivo contro HIV.

In caso di pazienti con insufficienza renale il dosaggio dei farmaci deve essere modificato in accordo alla clearance della creatinina **(73)**.

Statements.

- **Tutti i pazienti HBsAg positivi devono essere sottoposti allo screening per HIV.**
- **E' raccomandata una terapia attiva su HBV e HIV in tutti i pazienti con co-infezione.**

12.7 Co-infezione HCV

La recente introduzione di potenti farmaci ad azione diretta (DAA) sul virus C ha portato alla ribalta la possibilità di riacutizzazione di HBV conseguente all'eradicazione di HCV, sia in pazienti con quadro di co-infezione conclamata (HBsAg positivi), che in pOBI **(74-75)**.

Nelle maggiori casistiche disponibili in pazienti immunocompetenti, provenienti dall'Asia, la riacutizzazione di HBV si è manifestata nel 30% dei soggetti HBsAg positivi ed in nessuno dei 227 pOBI analizzati; un analogo impatto è stato segnalato sia dalla Food

and Drug Administration (FDA) che dall'European Medicines Agency (EMA), giustificando note d'attenzione riguardo la necessità di screening e monitoraggio **(76-79)**

Nel paziente immunodepresso positivo per HBsAg e HCV RNA la definizione dello stadio di malattia e la distinzione tra portatore attivo ed inattivo è particolarmente complessa. Pertanto, a scopo cautelare, tutti i pazienti immunodepressi andrebbero gestiti secondo le indicazioni fornite per il portatore attivo, iniziando la terapia anti-HBV con antivirali di terza generazione prima dell'inizio della terapia anti-HCV.

Successivamente all'eradicazione di HCV, nei pazienti che abbiano presentato una sensibile regressione della fibrosi (< F2 all'istologia; LS < 7 KPa) si potrà valutare l'indicazione a ridefinire l'attività di malattia da HBV in accordo con quanto indicato in precedenza, per modificare l'atteggiamento terapeutico.

Statements.

- **Tutti i pazienti con infezione cronica da HCV devono essere sottoposti a SC.**
- **I pazienti HBsAg positivi devono essere trattati con un'antivirale efficace su HBV. Un anno dopo l'eradicazione di HCV nei pazienti con sensibile regressione della fibrosi (< F2 all'istologia; Stiffness < 7) si potrà valutare l'indicazione a ridefinire l'attività di malattia da HBV, in accordo con quanto indicato in precedenza.**
- **I soggetti pOBI devono essere sottoposti a monitoraggio.**

13. Conclusioni.

Il progressivo utilizzo di farmaci immunomodulanti richiede un'attenta valutazione del rischio di riacutizzazione di HBV e la collaborazione con le strutture epatologiche.

La corretta gestione deve prevedere:

- lo screening basale;
- la valutazione della categoria virologica;
- la definizione del quadro epatico ed in particolare la diagnosi di epatopatia cronica conclamata o subclinica;
- la definizione del rischio di riacutizzazione alla luce del profilo virologico e dei meccanismi fisiopatologici mediati dai farmaci e dalla malattia da trattare;
- la scelta della strategia d'intervento (profilassi, terapia universale o preventiva);
- la corretta scelta del farmaco (ETV o TDF (preferibilmente TAF) nei portatori con attiva replicazione; ETV nei portatori inattivi con viremia determinabile; LAM nei portatori inattivi non viremici e nei pOBI);
- un attento monitoraggio in corso e dopo il trattamento antivirale, da proseguire a tempo indeterminato in terapia o per almeno 12-18 mesi in regime di profilassi.

La **tabella 4** riassume le indicazioni nei diversi ambiti.

Tabella 4.	HBsAg+			pOBI	
	HBV DNA+		HBV DNA-	HBV DNA- ^	
	AC	IC	IC		
Onco-Ematologia	Terapia ETV o TDF (TAF)	Profilassi ETV	Profilassi LAM	LAM	
HSCT					
Ematologia*					
Oncologia					
Reumatologia*					
Nefrologia*				MONITORAGGIO	
SOT					
IBD					
				RICEVENTE	DONATORE (DN)
Trapianto Fegato	ETV/TDF (TAF) + HBIG 6-12 mesi	ETV/TDF (TAF) + HBIG 6-12 mesi	ETV/TDF (TAF) + HBIG 6-12 mesi (HDV-negativi)	MONITORAGGIO	LAM °
HIV	TDF (TAF)			MONITORAGGIO	
Co-infezione HCV	ETV o TDF (TAF)			MONITORAGGIO	

HSCT: trapianto midollo

*RTX: valutare profilassi con LAM; DN-profilassi De-Novo: ° valutare HBIG perioperatoria (primo mese) in riceventi naive negativi per anticorpi anti-HBV; ^ pOBI HBV DNA +: profilassi con LAM.

14. Bibliografia

1. **Marzano A.** Dig Liver Dis. 2007; 39(5):397-408.
2. **EASL clinical practice guidelines.** J Hepatol. 2012; 57(1):167-85.
3. **AASLD guidelines HBV.** Hepatology. 2016;63(1):261-83.
4. **Brunetto MR.** Gastroenterology 2010; 139:483-90.
5. **Liu J.** Hepatology 2016; (Epub ahead of print).
6. **Branchi F.** World J Gastroenterol 2014; 20(40):14568-14580.
7. **Raimondo G.** J Hepatol. 2008 Oct; 49(4):652-7.
8. **Foad H.** Infection 2015; 43:307-314.
9. **Salpini R.** Hepatology. 2015; 61(3):823-33.
10. **Papatheoridis GV.** Hepatology 2008; 48:1451-1459.
11. **Janssen HL.** Gut 2012; 61:641-645.
12. **Brouwer WP.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 S1542-3565(16).
13. **Federico A,** Dig Liver Dis. 2016 Nov 16. pii: S1590-8658(16)30806-4.
14. **Perrillo RP.** Gastroenterology. 2015 Jan; 148(1):221-244.
15. **Mozessohn L.** J Viral Hepat 2015; 22:842-849.
16. **Giaccone L.** Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 809-17.
17. **Viganò M.** J Hepatol 2015; 62:S566.
18. **Cerva C.** Clin Microb Infect. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(11):946.
19. **Huang HE.** JAMA 2014; 312(23):2521-30.
20. **De Clercq E.** Biochem Pharmacol. 2016 Nov 1; 119:1-7.
21. **Evens AM.** Ann Oncol. 2011; 22(5):1170-80.
22. **Hsu C.** Hepatology 2008; 47(3):844-53.
23. **Liaw YF.** Gastroenterology 2009; 136(2):485-495.
24. **Yeo W.** J Clin Oncol 2009; 27(4):605-11.
25. **Chia-Yun W.** Leuk Lymphoma 2015; 56(8):2357-84.
26. **Ling WH.** Br J Cancer 2013; 108: 1931-5.
27. **Huang YH.** J Clinical Oncology 2013; 31:2765-72.
28. **Dong HJ.** J Clin Virol 2013; 57: 209-14.
29. **Giaccone L.** Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 809-17
30. **Seto WK.** J Clin Oncol 2014; 32(33):3736-43.
31. **Law MF.** World J Gastroenterol 2016; 22(28):6484-6500.

32. **Yu S.** Int J Clin Pharm 2016; 38:1035-1043
33. **Viganò M.** Expert Opin Biol Ther. 2016; 16: 917-26
34. **Hsu C.** Hepatology. 2008 Mar; 47(3):844-53.
35. **Huprikar S.** Am J Transplant 2015; 15:1162-1172
36. **Horan JL.** Transpl Infect Dis 2014; 16(5):859-63
37. **Fabrizi F.** Kidney Blood Press Res 2015; 40:584-592
38. **Yilmaz VT.** Transplantation 2015; 20:390-398
39. **Ridruejo E.** World J Hepatology 2015; 7(2):189-203
40. **Cholangitas E.** World J Gastroenterol 2015;21(6):1738-1748
41. **Pipili CL.** Kidney Int 2013;84:880-885
42. **Chan AC.** Curr Opin Organ Transplant. 2016 Apr; 21(2):219-23.
43. **Roche B.** Transplantation. 2015 Jul; 99(7):1321-34.
44. **Fasulo R.** DLD 2013; 45:S7.
45. **Cholongitas E.** J Hepatol. 2010 Feb; 52(2):272-9.
46. **Mori S.** World J Gastroenterol. 2015; 21:10274-89;
47. **Pyrapasopoulou A.** Rheumatol Int 2011; 31:403-4;
48. **Ghrénassia E.** Joint Bone Spine 2012; 79:100-1;
49. **Gigi E.** Hippokratia 2013; 17:91-3;
50. **Salman-Monte TC.** Reumatol Clin 2014; 10:196-7; Nard FD1,
51. **Todoerti M.** World J Hepatol. 2015; 7:344-61).7-26)
52. **Mitroulis I.** Ann Rheum Dis 2013; 72:308-10;
53. **Barone M.** Hepatology 2015; 62:40-6.;
54. **Varisco V.** J Rheumatol. 2016; 43:869-74;
55. **Faubion WA.** Gastroenterology 2001; 121:255-260
56. **Munkholm P.** Gut 1994; 35:360-2
57. **Morisco F.** Dig Liv Dis 2011; 43:s39-s47
58. **Sansone S.** World J Gastroenterol 2014; 20:3516-24
59. **Rojas-Feria M.** World J Gastroenterol 2013; 19:7327-40
60. **Loras C.** Am J Gastroenterol 2009; 104:57-63
61. **Chevaux JB.** Inflamm Bowel Dis 2010; 16:916-24
62. **Katsanos KH.** J Crohns Colitis 2010; 4:450-65
63. **Biancone L.** Inflamm Bowel Dis 2001; 7:287-94

64. **Loras C.** Gut 2010; 59:1340-46
65. **Esteve M.** Gut 2004; 53:1363-5
66. **Del Valle Garcia Sanchez M.** Inflamm Bowel Dis 2004; 10:701-2
67. **Ueno Y.** Dig Dis Sci 2005; 50:163-6
68. **Millonig G.** World J Gastroenterol 2006; 12:974-6
69. **Colbert C.** Inflamm Bowel Dis 2007; 13:1453-4
70. **Madonia S.** Inflamm Bowel Dis 2007;13:508-9
71. **Ojiro K.** J Gastroenterol 2008; 43:397-401
72. **Zeitz J.** Hepatology 2009; 50:653
73. **Ryom L.** HIV Med 2016;17(2):83-88.
74. **Collins JM.** Clin Infect Dis 2015; 61:1302-1306
75. **De Monte A.** J Clin Virol 2016; 78:27-30
76. **Sulkowsky MS.** Clin Infect Dis. 2016; 63(9):1202-1204.
77. **Wang C.** Clinical Gastroenterol Hepat 2017; 15:132-136
78. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM523499.pdf>
79. **PRAC warns/EMA/795452/2016**

Conflict of Interest Statement

Esempi: Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau, economical support for meeting organization.

Coordinatore/Estensori	Aziende Farmaceutiche/ Diagnostiche	Relazione
Alfredo Marzano	Gilead, BMS, GSK, Kedrion, Diasorin	Speakers bureau, consulting fees
Raffaele Bruno	Abbvie, BMS, Gilead, MSD	Advisory Board e relatore
Stefano Faggioli	Gilead, BMS, MSD, Abbvie, Janssen, Novartis	Speaker' bureau and Advisory Board
Massimo Marignani	BMS, Bayer, Dicofarm	Economical support for meeting organization Formative events (case presenter, moderator) Creation and writing of scientific material Consultant
Salvatore Madonia	Gilead, Abbvie	Advisory board
Pierluigi Toniutto	Abbvie, Gilead, BMS	Advisory boards, speaker bureau
Mauro Viganò	Gilead Sciences, Roche, BMS	Speakers bureau