

RENATO ROSSI    GIUSEPPE RESSA

# IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



**quarantaseiesimo modulo**

© 2004 Pillole.org

## L'IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

Rossi:

L'IPB è molto frequente negli uomini dopo i 50 anni. Secondo dati autoptici essa colpisce circa il 40-50% dei maschi ultracinquantenni e più dell'80% degli ottantenni.

Tuttavia la prevalenza scende a circa il 4-5% se si considerano non i dati anatomici ma dei criteri diagnostici che prendano in considerazione l'entità dei disturbi, il volume prostatico valutato con ecografica > 30 ml, un flusso urinario massimo < 10 ml/sec e un volume residuo post-minzionale > 50 ml.

Le *cause* dell'IPB sono sconosciute ma vi sono implicati sicuramente dei meccanismi di tipo ormonale.

Dal punto di vista anatomico si formano dei noduli di iperplasia fibroadenomatosi a livello della regione peri-uretrale che crescendo vanno a comprimere l'uretra (causando i disturbi tipici) e nello stesso tempo spingono lateralmente e all'infuori la capsula prostatica. L'ostruzione uretrale provoca dapprima ipertrofia della muscolatura vescicale (vescica da sforzo) e successivamente formazione di diverticoli vescicali, infezioni, formazione di calcoli. In alcuni casi l'ostruzione prolungata può provocare idronefrosi e compromissione della funzionalità renale (che peraltro io non ho mai visto).

Ressa:

Neanche io, nemmeno in organi diventati dei meloni.

Rossi:

I *sintomi* sono caratterizzati da pollachiuria, nicturia, diminuzione della forza del mitto, sensazione di incompleto svuotamento, gocciolamento finale, talora incontinenza. Il quadro può complicarsi con una ritenzione urinaria acuta che richiede una cateterizzazione d'urgenza: il paziente non riesce ad urinare, lamenta dolore di tipo colico in regione ipogastrica e la palpazione dell'addome permette di avvertire il caratteristico globo vescicale.

Ressa:

Io dividerei i sintomi in due gruppi: ostruttivi e irritativi; la precisazione non è capziosa perché spesso il prostatico oltre ad avere un aumento volumetrico dell'organo accusa anche sintomi da flogosi e/o infezioni ripetute causate da una sovrapposta prostatite.

L'embricazione delle due patologie può portare fuori strada se si confondono le due componenti e può capitare che, magari, il paziente venga avviato a procedure chirurgiche che ridurranno i sintomi ostruttivi ma non quelli irritativi, che spesso sono i più fastidiosi, il risultato finale sarà, quindi, insoddisfacente.

Rossi:

La gravità dei sintomi viene valutata secondo un punteggio messo a punto dall'American Urological Association [1]. Il punteggio si ottiene ponendo al paziente 7 domande (senso di incompleto svuotamento dopo la minzione, necessità di urinare < 2 ore dopo l'ultima minzione, necessità di urinare in 2 tempi, difficoltà a posporre la minzione, quanto spesso il getto urinario è debole, necessità di sforzarsi per iniziare la minzione, bisogno di alzarsi di notte per urinare). Ad ognuno di questi sintomi viene attribuito un punteggio che varia da zero a cinque e a seconda del punteggio raggiunto l'IPB viene distinta in lieve (fino a 7 punti), moderata (8-19 punti), grave ( $\geq 20$  punti).

Ressa:

Questi sistemi però non vengono usati dal clinico pratico che può benissimo fare una valutazione della gravità basandosi su quanto i sintomi disturbano e incidono sulla qualità di vita del paziente. Passiamo all'inquadramento diagnostico.

Rossi:

L' **esplorazione rettale** è una pratica che viene poco attuata dal MMG e demandata di solito all'urologo. Essa permette di evidenziare dimensioni, consistenza, dolorabilità e noduli sospetti.

**Accertamenti da richiedere** sono l'esame urine (per evidenziare microematuria), un'urinocoltura, la creatinina per esplorare la funzione renale, la glicemia (talora il diabete può dare sintomi urinari che si confondono con quelli dell'IPB).

Di solito si richiede anche un PSA perché in questo caso non si tratta di screening ma di soggetti sintomatici. Ricordo che l'IPB comporta spesso un aumento del PSA oltre il valore soglia (rimando al capitolo sullo screening del cancro prostatico).

Un'**ecografia pelvica** associata ad eco transrettale permette da una parte di quantificare con una buona approssimazione il ristagno post-minzionale e la volumetria prostatica oltre che evidenziare se ci sono segni di alterazioni periferiche della ghiandola e coinvolgimento della capsula prostatica che possono far sospettare una patologia neoplastica.

Ressa:

Mi ricordo tutto il periodo storico in cui si chiedeva al paziente di urinare in decubito laterale, con la sonda nel sedere, il pappagallo in mano e un estraneo che lo guardava (il medico).

Ne uscivano fuori dotte discussioni sulla apertura del collo vescicale e sul residuo minzionale, ridicolo.

Per fortuna adesso si toglie la sonda, si fa urinare il paziente in bagno e poi lo si riesamina.

Rossi:

La valutazione dei sintomi, gli esami di laboratorio e l'ecografia dovrebbero essere sufficienti per la diagnosi. Gli specialisti chiedono sempre anche una **uroflussometria** ma si tratta di un esame poco riproducibile sul cui esito influiscono molti fattori compresi l'emotività e lo stato d'animo del paziente.

Ressa:

Non la faccio fare mai.

Veniamo alla **terapia**.

Rossi:

Nelle forme lievi che non disturbano molto il paziente si può anche non prescrivere alcun farmaco, programmando solo un monitoraggio periodico clinico ed eventualmente strumentale, invitando però il malato a riferire un aggravamento o la comparsa di sintomi nuovi. E' stato infatti dimostrato che nelle forme lievi non c'è differenza tra farmaco e placebo.

Il **trattamento medico** prevede l'uso di alfa-bloccanti e di inibitori della 5-reduttasi. I farmaci si usano in presenza di disturbi che infastidiscono o condizionano la vita del paziente.

Gli **alfalitici** si distinguono in non selettivi (doxazosina, prazosina e terazosina) e selettivi (tamsulosina e alfuzosina). Essi agiscono riducendo il tono della muscolatura liscia prostatica e hanno un effetto immediato sulla sintomatologia.

Ressa:

Spesso dopo sole 48-72 ore.

Rossi:

Gli effetti collaterali sono rappresentati da vertigini, ipotensione posturale e astenia.

Ressa:

Aggiungo che, qualche volta, la seconda molecola può dare edemi declivi, anche imponenti, che possono far pensare ad altre patologie.

Rossi:

Si consiglia la somministrazione serale iniziando con dosi basse.

Ressa:

Molti li fanno prendere la mattina perché l'ipotensione ortostatica può essere pericolosa di notte se il paziente continua ad alzarsi per mingere.

Rossi:

Gli alfa1-antagonisti selettivi hanno un costo più elevato ma una minor incidenza di effetti collaterali. Tutti comunque possono potenziare l'effetto dei farmaci antipertensivi. Mi sono capitati anche dei pazienti che dopo l'inizio del trattamento hanno cominciato a lamentare enuresi notturna per cui hanno dovuto sospendere l'alfalitico.

Gli *inibitori della 5-reduttasi* sono rappresentati dalla finasteride e dalla più recente dutasteride, che sembra non differire come efficacia dal suo predecessore [12].

Agiscono riducendo i livelli di deidrotestosterone circolante: nel giro di 3-6 mesi il volume prostatico si riduce di circa il 20%. Il loro effetto sui sintomi quindi non è immediato come per gli alfa1-antagonisti, ma richiede qualche mese.

Ressa:

Questo va detto al paziente, aspettare almeno 6 mesi per dare un giudizio.

Rossi:

Bisogna tener presente che la finasteride riduce i livelli del PSA del 40-50%. Effetti collaterali sono una riduzione della libido, disturbi della eiaculazione, impotenza.

Ressa:

E ginecomastia, ma sono rari per cui consiglio di non riferirli mai preventivamente al paziente perché altrimenti non la assumerà.

Rossi:

Nello studio PROSPECT [2] la finasteride ha migliorato i sintomi e il flusso urinario più del placebo anche se i miglioramenti ottenuti sembrano minori rispetto a quelli degli alfa1-antagonisti. Sembra che la finasteride funzioni bene nelle ipertrofie importanti mentre gli alfa1-antagonisti danno benefici anche in caso di prostate meno voluminose [3].

Ressa:

Aggiungo che gli alfa1-antagonisti non cambiano la storia naturale dell'iperplasia che tende ad un aumento volumetrico progressivo, quindi sono dei sintomatici

Rossi:

Nello studio PLESS [4] la finasteride (5 mg/die) ha dimostrato di ridurre, rispetto al placebo, il rischio di dover essere sottoposti sia a cateterizzazione a causa di ritenzione urinaria acuta sia a intervento chirurgico dopo un follow-up di sei anni.

Nello studio MOPS [5] la terapia con l'associazione finasteride/doxazosina ridusse il rischio di progressione clinica dell'ipertrofia prostatica benigna più dei singoli trattamenti. Tuttavia nello studio la progressione clinica si verificava solo nel 17% dei pazienti in trattamento con placebo e nell'80% dei casi questa progressione era dovuta ad un aumento di 4 punti dello score dell'American Urological Association, quindi probabilmente insignificante dal punto di vista clinico.

Ressa:

Ho qualche dubbio su una percentuale così bassa.

Rossi:

Per contro nello studio PREDICT la finasteride non funzionava meglio del placebo [6].

Ressa:

Non funzionava meglio su che cosa?

Rossi:

Visto che sei roso dalla curiosità e dal sacro fuoco della conoscenza ti riassumo lo studio PREDICT. Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco durato 52 settimane su 1095 uomini (età 50-80 anni). I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi: doxazosina, finasteride, doxazosina + finasteride oppure placebo.

Gli end-point esaminati erano il flusso urinario e il miglioramento dei sintomi. Alla fine dello studio il gruppo trattato con doxazosina da sola oppure con l'associazione doxazosina + finasteride ebbe un miglioramento significativo rispetto al placebo e alla finasteride da sola. L'aggiunta di finasteride alla doxazosina non produceva alcun effetto aggiuntivo rispetto al solo alfa1-bloccante. La finasteride da sola non funzionava meglio del placebo. La differenza dei risultati rispetto ai quelli dello studio MOPS dipende probabilmente dal fatto che nel PREDICT erano arruolati pazienti con ipertrofia prostatica meno importante rispetto ai pazienti del MOPS. Questo fa ritenere che la finasteride funzioni meglio nelle prostate più voluminose e, d'altra parte, è anche logico se si pensa al suo meccanismo d'azione.

Due revisioni sistematiche hanno valutato separatamente l'efficacia della terazosina e della finasteride [7,8]. I due tipi di farmaci producono essenzialmente gli stessi risultati: sono efficaci nel migliorare i sintomi e il flusso urinario. In più la finasteride, ma non gli alfa1-bloccanti, sembra ridurre il rischio di ritenzione acuta o di intervento chirurgico. La terapia combinata funziona meglio dei singoli farmaci ma è più costosa e gravata da maggiori effetti collaterali

Per il momento sembra prudente riservare l'associazione finasteride/alfa1-bloccante ai soggetti che peggiorano durante monoterapia oppure quelli che sono ad elevato rischio di progressione (PSA > 4 ng/mL oppure un volume prostatico maggiore di 40 ml).

Tra i farmaci alternativi da ricordare almeno l'*estratto di serenoa repens*. Negli studi effettuati (di durata breve, tre mesi o meno) esso ha dimostrato di migliorare modestamente il flusso urinario e la nicturia rispetto al placebo [10].

Ressa:

Nelle forme minori, ma con sintomi irritativi prevalenti, consiglio preparazione officinale con serenoa repens, bromelina e diosmina (rispettivamente 160, 20 e 250 milligrammi) 2 cpr al di' a mesi alterni.

Nelle forme maggiori ma con fenomeni irritativi importanti sono utili cicli di bromelina e diosmina, come pure chinolonici.

Rossi:

Il *trattamento chirurgico* viene preso in considerazione nei casi di fallimento della terapia medica, se dopo un episodio acuto di ritenzione urinaria la rimozione del catetere fallisce, oppure in caso di complicanze come infezioni urinarie ricorrenti, ematuria persistente, calcolosi vescicale o insufficienza renale.

Ressa:

Giusta precisazione, anche una sintomatologia moderata severa, non è di per sé una indicazione assoluta a meno che non ci siano le situazioni da te ora riferite.

Rossi:

L'intervento può anche essere preso in considerazione nei pazienti con intolleranza ai farmaci o che desiderano sottoporsi alla chirurgia per non dover assumere cronicamente medicine.

Ressa:

Sono rari, per fortuna

Rossi:

La adenoprostatectomia per via sovrapubica o retropubica è l'intervento più antico e con il quale si ottiene il più efficace miglioramento dei sintomi e del flusso urinario. Risponde positivamente all'intervento più del 98% dei casi. Tuttavia l'intervento è invasivo e associato ad alta morbilità e quindi è riservato a pazienti con prostate molto voluminose oppure a quelli con grave protrusione della prostata in vescica o con diverticoli uretrali.

Ressa:

Emorragie ed embolie polmonari sono in agguato con questo classico intervento.

Rossi:

La resezione transuretrale della prostata (TURP) riduce i sintomi nell'88% dei casi. A parte complicazioni a breve termine (emorragie, infezioni) la procedura è gravata da effetti collaterali nel lungo periodo (eiaculazione retrograda nel 70% dei casi, impotenza dal 3% al 32% a seconda delle casistiche, incontinenza parziale nel 6% e totale nell'1% dei pazienti). Inoltre entro 5 anni il 10% dei pazienti richiede una nuova resezione endoscopica.

Ressa:

Il problema è che, spesso, i chirurghi, per diminuire la percentuale delle fastidiose complicanze post chirurgiche, fanno resezioni piccole e quindi la necessità di un reintervento aumenta.

Aggiungo che si può fare in anestesia spinale o generale e che deve durare al massimo 90 minuti per evitare una iponatremia da eccessivo assorbimento del liquido di lavaggio attraverso i seni venosi prostatici, per questi motivi si può asportare fino a un massimo di 100 ml di tessuto.

La mortalità è inferiore allo 0.25 per cento, la degenza 3-4 giorni.

Rossi:

Sono state messe a punto anche nuove procedure (incisione transuretrale della prostata, termoterapia transuretrale con micro-onde, ablazione della prostata con elettrodi o laser).

La resezione transuretrale con micro-onde sembra efficace come le tecniche tradizionali [14,15].

Paragonata alla incisione transuretrale la TURP produce un miglioramento marginalmente superiore del flusso urinario ma anche più effetti collaterali [11].

Una revisione che paragonava TURP e prostatectomia laser non è riuscita a raggiungere una qualche conclusione [13].

Un'indagine recente dimostra che queste nuove procedure sono sempre più attuate nella pratica [9].

Ressa:

Probabilmente emergerà sempre più, tra le varie metodiche alternative, la resezione endoscopica con laser a olmio che ha molti vantaggi: sanguinamento nullo, nessun limite dimensionale della prostata, dimissione dopo 24 ore, rimozione precoce del catetere, possibilità di eseguirla in pazienti

scoagulati.

### **Conclusioni**

Non ci sono studi su larga scala che abbiano confrontato le varie opzioni disponibili per il trattamento dell'IPB. In linea generale la chirurgia porta a miglioramenti superiori alla terapia medica ma anche ad effetti collaterali più pronunciati.

Nella scelta del trattamento acquistano molta importanza le preferenze del paziente. Alcuni preferiscono continuare la terapia medica anche se non elimina del tutto i sintomi, pur di non correre il rischio degli effetti collaterali della chirurgia; altri ritengono i sintomi inaccettabili e sono disposti a optare per la scelta più invasiva.

Nella tabella sottostante sono riassunte le varie opzioni terapeutiche secondo Clinical Evidence [16].

#### **Terapia dell'IPB secondo Clinical Evidence**

Alfabloccanti: migliorano i sintomi rispetto al placebo senza differenze significative tra i vari farmaci; sembrano più efficaci della finasteride nel controllare i sintomi (ma le prove sono limitate) e meno efficaci della termoterapia a micro-onde; uno studio non ha trovato differenze tra alfabloccanti ed estratti di serenoa repens

Estratti di serenoa repens: migliorano i sintomi rispetto al placebo; non sembrano esserci differenze con tamsulozina o finasteride

Inibitori 5 alfa reduttasi: riducono sintomi e complicanze se confrontati con placebo; la finasteride sembra efficace come gli estratti di serenoa repens e un po' meno efficace degli alfabloccanti (ma le prove sono limitate)

Resezione transuretrale: più efficace della semplice osservazione nel migliorare i sintomi; prove limitate di confronto con tecniche chirurgiche meno invasive

Termoterapia a micro-onde transuretrale: migliora i sintomi rispetto al placebo; sembra meno efficace a breve termine della resezione transuretrale e più efficace a 18 mesi degli alfabloccanti

Probabilmente utili gli estratti di beta-sito-sterolo

Di utilità non determinata: estratti di polline di segala, estratti di Pygeum Africanum

## **Bibliografia**

1. Barry Mj et al. J Urol 1992;148:1549-57
2. Nickel JC et al. CAMJ 1996; 155:1251-9
3. Aldridge S. Lancet 1996;348:602
4. Roehrborn CG et al. J Urol 2004; 171(3): 1194-98
5. McConnell JD et al. N Engl J Med 2003; 349:2387-98
6. Kirby RS et al. Urology 2003; 61:119-126
7. Wilt TJ et al. BJU International 2002; 89:214-225
8. Edwards JE et al. BMC Urology 2002; 2:14
9. Ramsey EW et al. J Urol 2000; 163:499
10. Boyle P et al. Urology 2000; 55:533
11. Yang et al. Journal of Urology 2001; 165:1526
12. Roehrborn CG et al. Urology 2002; 60:434
13. Hoffman RM et al. Urology 2003;169:210
14. Djavan B et al. Journal of Endourology 2000; 14:661
15. Ransey EW et al. Journal of Endourology 2000; 14:671
16. Ipertrfia prostatica benigna. Data della ricerca luglio 2003. Clinical Evidence, 3° Ed. Italiana.  
In <http://aifa.ecce.minsa.it/>

\*\*\*

## LE EPATITI VIRALI

Ressa:

Argomento un po' di nicchia, questo...

Rossi:

Non lo nego. Tuttavia possono capitare (c'è addirittura un caso in cui Cretinetti che liscia clamorosamente un'epatite virale acuta) e una rinfrescatina non ci farà male. Tutti noi poi abbiamo o abbiamo avuto tra i nostri pazienti qualche caso di epatite cronica.

Ressa:

Quali virus possono provocare epatite?

Rossi:

Vengono identificati con le lettere dell'alfabeto: virus A, B, C, D, E. In sigla rispettivamente: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV.

L'HAV e l'HEV provocano una forma acuta di epatite che non cronicizza, gli altri invece possono causare sia epatiti acute che croniche.

Ressa:

**Virus A...**

Rossi:

Si tratta di un virus RNA che si trasmette per contatto oro-fecale. L'infezione avviene quindi con l'ingestione di acqua e/o alimenti contaminati per inquinamento fecale ambientale. E' frequente perciò in paesi con impianti di smaltimento fognario inesistenti o di cattiva qualità. Tipica l'infezione che si acquisisce mangiando molluschi allevati in bacini marini dove vengono fatte defluire le acque nere.

Molto più raramente il virus si può trasmettere per via ematica per cui è possibile l'infezione di tossicodipendenti che usano siringhe in comune oppure venendo in contatto con sangue infetto.

Ressa:

Quali sono gli anticorpi che si sviluppano in seguito al contatto con l' HAV?

Rossi:

Si possono dosare nel sangue del paziente due tipi di anticorpi:

- gli anti HAV di tipo IgM indicano che l'infezione è recente, di solito acuta, anche se questi possono persistere per molti mesi (fino a 6-12)
- gli anti HAV di tipo IgG si sviluppano in seguito

Generalmente i laboratori misurano gli anti HAV totali (Ig M + Ig G): se questi sono positivi conviene richiedere il dosaggio degli Ig M per vedere se l'infezione è recente.

Ressa:

Passiamo al **virus B...**

Rossi:

L' HBV è un virus a DNA che si trasmette con il contatto con il sangue infetto (o i suoi derivati) o con altri liquidi corporei. Le vie di infezione sono quelle note per i virus ematogeni: uso di siringhe in comune (tossicodipendenti), donazioni di sangue o derivati infetti, rapporti sessuali (sia omo che etero), contatto con strumenti chirurgici contaminati e non adeguatamente sterilizzati. Vi è infine da ricordare la trasmissione verticale dalla madre al feto.

Ressa:

Parlaci un po' dei vari markers dell'epatite B. La loro classificazione si è fatta via via sempre più complicata rispetto al vecchio antigene AU.

Rossi:

Per capirci qualcosa bisogna ricordare come è fatto il virus. Vi è una capsula glicoproteica che costituisce l'antigene di superficie (il famoso HBsAg). All'interno vi è un nucleo centrale formato dal cosiddetto antigene "core" (HBcAg) che contiene il DNA virale. Quando il virus si replica libera una proteina (antigene "e" noto come HBeAg) che anziché essere inglobata nel virus stesso si ritrova solubile nel siero dei soggetti con replicazione virale attiva.

Ressa:

Bene, fin qui tutto chiaro. Parlaci adesso della risposta anticorpale

Rossi:

Sì, è necessario per capire poi il significato dei vari test diagnostici.

Al contatto con il virus l'organismo produce degli anticorpi diretti contro l'antigene "s" di superficie (Ab anti HBsAg o semplicemente anti HBs) che hanno la finalità di ripulire l'organismo dal virus (clearance). Questo tipo di anticorpi si forma anche dopo vaccinazione e conferisce immunità. È importante saperlo quando si interpretano i vari test. Un altro tipo di anticorpi che compare precocemente è quello diretto contro il "core". Sia gli anti HBs che gli anti HBc rimangono poi per tutta la vita. Gli anticorpi anti HBe sono infine prodotti contro l'antigene solubile; in genere quando sono positivi è negativo l'antigene e viceversa in presenza di antigene "e" non ci sono i corrispondenti anticorpi.

Ressa:

Come ci possono aiutare dal punto di vista diagnostico queste informazioni?

Rossi:

Un soggetto che presenti positività per gli anticorpi con antigeni negativi vuol dire che è venuto in contatto con il virus ed è riuscito ad eliminarlo.

La presenza di infezione è svelata dalla positività per l' HbsAg. Se è positivo l' HBeAg vuol dire che il virus si sta replicando attivamente e che il soggetto è altamente infettivo. La presenza di replicazione virale può essere svelata anche con il dosaggio (con la tecnica della PCR) dell'HBV DNA, cioè del genoma virale. Nelle fasi precoci dell'infezione si possono avere anticorpi anti core positivi di tipo IgM anche se l'HBsAg è ancor negativo. Per questo motivo il loro dosaggio può servire per differenziare una epatite B acuta da una cronica.

Ressa:

Cosa succede quando un soggetto viene infettato dall'HBV?

Rossi:

Dopo il periodo di incubazione (generalmente di 40-50 giorni) cominciano ad essere dosabili nel sangue l' HBsAg, l'HBeAg e il DNA virale.

Il primo a scomparire, a distanza di circa 90 giorni dall'esposizione, è l'HBeAg in contemporanea con la produzione di anticorpi anti HBe. Questi anticorpi raggiungono il loro massimo verso i 4-6 mesi e poi decrescono ma rimangono dosabili nel corso degli anni.

Gli anticorpi più precoci a comparire sono però quelli anti HBc che pure permangono per sempre; invece gli anti HBc di tipo IgM raggiungono il loro massimo incremento attorno al 4°-5° mese e poi regrediscono fino a non essere più dosabili dopo 12 mesi.

L'HBV DNA permane elevato fino al 3° mese e poi si riduce e scompare attorno al 5° mese. L'HBsAg invece tende a negativizzarsi attorno al 5°-6° mese quando cominciano a comparire gli anticorpi anti HBe che poi aumentano progressivamente.

Ressa:

Questo però è quello che succede quando l'epatite B guarisce. Ma se evolve verso una forma cronica?

Rossi:

In questi casi l'HBsAg permane cronicamente positivo e non si sviluppano (in genere) i corrispondenti anticorpi. L'HBV DNA si dosa elevato per anni e poi tende a ridursi perché il virus si replica meno. Così anche l'HBeAg permane positivo per alcuni anni e poi può negativizzarsi con la comparsa degli anticorpi anti HBe. Gli unici anticorpi che compaiono subito e che persistono per sempre sono gli anti HBc, che però evidentemente non hanno efficacia nell'impedire l'evoluzione verso la cronicizzazione.

Ressa:

Puoi riassumere come sono i markers dell'epatite B in varie condizioni?

Rossi:

Epatite B acuta: positivi HBsAg, anti-HBc e IgM anti-HBc, HBeAG e HBV DNA; negativi antiHBs.

Epatite B cronica: positivi HBsAg, anti HBc e HBV DNA; l'HBeAg può essere positivo o negativo; gli anti HBs sono negativi o talora positivi

Soggetto guarito: positivi anti HBs e anti HBc; i rimanenti markers sono negativi

Carrier (vedi in seguito): positivi HBsAg e anti HBc; gli anti HBs possono essere positivi o negativi

Vaccinato: positivi gli anti HBs; gli altri markers sono negativi

Ressa:

**Il virus C...**

Rossi:

L'HCV è un virus a RNA di cui sono stati isolati vari genotipi. Si trasmette attraverso il contatto con il sangue e i suoi derivati, quindi le modalità di contagio sono simili a quelle descritte per l'HBV: uso di siringhe comuni, trasfusioni, contaminazione di strumenti chirurgici non perfettamente sterilizzati, trasmissione per via sessuale (per il vero non frequente), trasmissione madre - feto (5% dei casi).

Ressa:

Ricordo, a proposito della scarsa trasmissione sessuale, gli studi decennali sulle coppie stabili; per questo motivo la maggior parte degli epidemiologi NON consiglia il profilattico per la prevenzione L'allattamento è controindicato?

Rossi:

La probabilità di trasmissione con il latte è così bassa che non si ritiene di controindicare l'allattamento di madri sieropositive per l'HCV.

Ressa:

Come diagnostichiamo l'epatite C?

Rossi:

Con il dosaggio degli anticorpi anti HCV. Si usa di solito il test ELISA; per conferma nei casi dubbi si può ricorrere alla metodica alternativa detta RIBA effettuata con tecnica ricombinante.

La ricerca di HCV RNA (con tecnica PCR) serve per identificare i soggetti con infezione attiva.

Ressa:

Anche qui puoi riassumere come si comportano i vari markers?

Rossi:

Epatite C acuta: positiva la ricerca di HCV RNA; anti HCV positivi o negativi

Epatite C cronica: positiva la ricerca di HCV RNA e gli anti HCV

Epatite C guarita: positivi gli anti HCV; negativa la ricerca di HCV RNA

Carrier (vedi in seguito): positivi gli anti HCV e la ricerca di HCV RNA (la differenza rispetto all'epatite cronica è che qui le transaminasi sono normali e non aumentate)

Ricordo anche i possibili falsi positivi in cui si riscontrano anti HCV con la tecnica ELISA mentre la tecnica RIBA li dà negativi (ovviamente nei falsi positivi la ricerca di HCV RNA è negativa).

Ressa:

Passiamo alla meno nota **epatite da virus delta (HDV)**

Rossi:

Il virus delta è un virus strano nel senso che per replicarsi e persistere ha bisogno del virus B. In altre parole abbiamo il virus B che racchiude dentro di sé una proteina che rappresenta l'antigene D. L'infezione da HDV segue quindi le modalità trasmissive dell'epatite B.

L'HDV è stato ritrovato soprattutto nel meridione d'Italia, in Grecia e in alcuni paesi dell'est europeo. Sembra che la coinfezione da HBV e HDV comporti lesioni epatiche più gravi che non la semplice infezione da HBV.

Ressa:

Come si diagnostica l'epatite delta?

Rossi:

Con il dosaggio degli anticorpi totali (IgM e IgG) anti delta (anti-HDV). E' possibile richiedere anche il dosaggio specifico delle IgM che, come al solito, a titolo elevato, indicano una infezione recente in fase acuta. E' opportuno che tutti i soggetti HBV positivi siano sottoposti, almeno all'inizio, anche al dosaggio degli anti HDV perché dal punto di vista clinico non si può discriminare la coinfezione dalla semplice infezione da virus B.

Ressa:

Rimane da parlare dell'**epatite E (HEV)**

Rossi:

Si tratta di un virus a RNA che si trasmette con l'ingestione di acqua contaminata da scarichi fognari. Sembra che nelle aree di endemia (soprattutto sud-est asiatico e Messico) l'ospite che funge da serbatoio sia il maiale selvatico.

La diagnosi si fa con il dosaggio dei relativi anticorpi (anti HEV).

Ressa:

Le epatiti virali si possono manifestare in forma acuta e cronica. **Qual è il quadro clinico delle epatiti acute?**

Rossi:

Dopo un'incubazione che può durare 1-2 mesi compaiono dapprima sintomi aspecifici simil-influenzali associati a nausea e disturbi digestivi, successivamente compare l'ittero con emissione di urine ipercromiche e talora feci più chiare. Vi possono essere altri sintomi come dolore o fastidio all'ipocondrio destro e vomito.

Esistono però anche delle forme anitteriche che vanno sospettate soprattutto in presenza di astenia marcata e sintomi influenzali che persistono o sono particolarmente importanti.

L'esame obiettivo evidenzia l'ittero (esaminare il paziente con una buona illuminazione, Cretinetti docet) e talora epatomegalia dolente.

Di solito l'evoluzione è favorevole (a meno che non ci sia una cronicizzazione che però si sviluppa solo con i virus B,C e D), ma può persistere, dopo la guarigione, una prolungata astenia.

In rari casi si sviluppa invece una insufficienza epatica acuta con peggioramento delle condizioni generali e dell'ittero, la quale può sfociare nel coma epatico e nel decesso.

Ressa:

Come sono gli esami di laboratorio?

Rossi:

C'è un aumento anche notevole delle transaminasi (anche decine di volte i valori normali), iperbilirubinemia mista e, nelle forme con importante colestasi, un aumento delle gamma GT e della fosfatasi alcalina. Ovviamente la diagnosi specifica si fa con il dosaggio dei relativi anticorpi e antigeni, come già detto precedentemente.

Ressa:

Ricordo che l'epatite A, pur non cronicizzando, può dar luogo a due o tre recidive prime di guarire completamente, in questo caso può passare anche un anno per una guarigione definitiva.

Passiamo ora alle forme più impegnative di **epatite cronica**.

Rossi:

Abbiamo già detto che i virus che possono cronicizzare sono l'HBV, l'HCV e l'HDV.

L'epatite cronica può seguire una forma acuta (si parla di epatite cronica dopo sei mesi di persistenza del virus anche se sono possibili casi di epatite B che persistono fino a 12 mesi e poi guariscono). Altre volte la diagnosi di epatite cronica viene fatta in seguito ad un riscontro di ipertransaminasemia asintomatica oppure per la presenza di disturbi aspecifici come nausea, astenia, difficoltà digestive.

Ressa:

L'esame obiettivo?

Rossi:

Può essere del tutto negativo oppure mostrare un'epatomegalia più o meno dura.

Ovviamente nei casi ad evoluzione cirrotica possono comparire tutti i segni e i sintomi correlati come ascite, edemi, ittero, varici esofagee, eccetera.

Ressa:

Il laboratorio?

Rossi:

Il quadro tipico è dato da un aumento delle transaminasi che, nel corso del tempo, può variare grandemente (andamento altalenante). Nelle forme più impegnative possono essere elevati gli indici

di colestasi. Può esserci un lieve aumento delle IgG.

Ovviamente nei casi ad evoluzione cirrotica si possono riscontrare ipoalbuminemia, aumento della bilirubina, marcata ipergammaglobulinemia, piastrinopenia.

Ressa:

Cosa ci dicono gli esami strumentali?

Rossi:

Ecografia, TC e RMN servono a poco per la diagnosi di epatite cronica ma possono mettere in evidenza noduli sospetti di degenerazione neoplastica.

La diagnosi si fa invece con l'esame istologico tramite agobiopsia epatica percutanea. L'epatite cronica è caratterizzata da tre segni: infiltrato infiammatorio, necrosi e fibrosi.

Ressa:

Una volta si parlava di epatite attiva e persistente, si usa ancora questa terminologia?

Rossi:

Per la verità è un po' sorpassata. Oggi si tende a valutare la gravità della malattia in base alla intensità e alla quantità di infiltrato flogistico, di necrosi e di fibrosi.

Ressa:

E' frequente la cronicizzazione delle epatiti virali?

Rossi:

Per il virus B la cronicizzazione dipende soprattutto dalle condizioni dell'ospite e del suo stato immunitario. La coinfezione da HDV aumenta le probabilità di cronicizzazione. Per il virus C si calcola che esso possa cronicizzare fino all'80-85% dei casi anche se l'evoluzione è variabile.

Ressa:

Secondo alcune casistiche, su 100 casi di epatite B: 1 paziente ha una epatite fulminante, 90 guariscono, 9 cronicizzano.

E' frequente l'evoluzione dell'epatite cronica in cirrosi?

Rossi:

Per quanto riguarda l'epatite cronica B, l'evoluzione è più frequente nei pazienti che presentano una persistenza dell'antigene e (HBeAg) oppure elevate concentrazioni di HBV DNA o ancora se vi è una coinfezione da virus delta. Nell'epatite cronica C l'evoluzione in cirrosi si sviluppa in circa un paziente su cinque nell'arco di molti anni (decenni), soprattutto se si contrae l'infezione in età adulta o avanzata, nei maschi o in chi abusa delle bevande alcoliche.

Ressa:

E la trasformazione in epatocarcinoma?

Rossi:

Il carcinoma epatocellulare (nei referti specialistici si trova spesso la sigla HCC che significa hepatocellular carcinoma) si sviluppa di solito in fegati con epatite cronica ad evoluzione cirrotica.

Ressa:

Ma è l'infezione virale la causa della degenerazione?

Rossi:

Mah, siccome la cirrosi è un importante fattore di rischio per HCC è più probabile che l'epatite cronica comporti un rischio aumentato per il fatto che produce una evoluzione in cirrosi e non tanto per l'azione carcinogenica del virus in sé.

Ressa:

Parliamo dei cosiddetti "portatori sani"

Rossi:

Si usa questo termine quando gli esami di laboratorio mostrano una infezione da virus B,C o D ma il soggetto è asintomatico e le transaminasi (più volte controllate) sono normali.

Nell'epatite B si riscontra una positività dell'HBsAg mentre l'HBeAG e l'HBV DNA sono assenti; la biopsia epatica eseguita in questi soggetti mostra che il danno epatico è molto lieve e, per solito, la prognosi a distanza è buona.

Nell'epatite C si riscontrano anti HCV e HCV RNA ma le transaminasi sono normali. In realtà parlare in questi casi di portatori sani è fuorviante perché la biopsia epatica evidenzia una epatite cronica; in genere però il quadro istologico è meno impegnativo di quello dei pazienti con infezione e transaminasi elevate. La prognosi a lungo termine non è ben conosciuta ma si tende a considerarli meno a rischio dei loro cugini con "ipertransaminasemia".

Ressa:

Non è giusto quindi parlare di portatori sani?

Rossi:

Direi di no in quanto è sempre possibile, sia per l'HBV che per l'HCV, un viraggio verso una forma più grave con comparsa di danno epatico più importante. Il motivo di questo viraggio è sconosciuto. È preferibile usare il termine "portatore" o "carrier" senza sbilanciarsi oltre.

Comunque anche i soggetti ritenuti semplici portatori vanno monitorati nel tempo con periodici controlli delle transaminasi. Quando si assiste al viraggio nell'epatite B compaiono in circolo l'HBeAg e l'HBV DNA.

Ressa:

Ricordo che i portatori di virus B a transaminasi normali hanno, ogni anno, il 2% di probabilità di negativizzazione dell'antigene di superficie, trasformandosi in soggetti guariti stabilmente.

Quali sono i criteri per scegliere i pazienti da avviare alla terapia antivirale?

Rossi:

Nell'epatite B si sottopongono a terapia i pazienti con malattia caratterizzata da attività virale intensa (presenza di HBeAg oppure elevati valori di HBV DNA) oppure da danno epatico importante.

Queste sono le indicazioni più comunemente accettate per il trattamento nell'epatite cronica B:

- presenza di HBeAg e ALT superiore a due volte la norma
- presenza di HBV DNA e ALT superiore a due volte la norma
- epatite moderata/severa alla biopsia
- presenza di HBV DNA e cirrosi (in caso di cirrosi scompensata è controindicato il trattamento con interferon alfa 2b)

Nell'epatite C teoricamente tutti potrebbero essere sottoposti a trattamento ma di solito i candidati sono coloro che presentano determinate caratteristiche alla biopsia epatica come fibrosi portale e segni moderati o gravi di flogosi e necrosi. I fattori che predispongono ad una scarsa risposta alla terapia sono legati sia al virus (genotipo 1, alta carica virale, ecc.) sia all'ospite (precedenti recidive

o non risposte al trattamento, la presenza di cirrosi, l'appartenenza alla razza afro-americana, l'età avanzata, l'obesità, l'insufficienza renale o controindicazioni al trattamento).

Per quanto riguarda il genotipo virale il successo terapeutico si ottiene nel 40-50% dei casi nel genotipo 1 e nel 70-80% nei genotipi 2 e 3.

In alcuni soggetti che hanno un'infezione da molti anni ma con minima fibrosi epatica e sono asintomatici può essere accettabile scegliere una vigile attesa. La presenza di importanti patologie coesistenti o di etilismo possono far propendere la decisione per il non trattamento. In alcuni casi la scelta se trattare o meno è incerta e si basa sulla scelta del paziente e della tollerabilità alla terapia.

Ressa:

Aggiungo che per molto tempo non abbiamo trattato soggetti positivi per il virus ma con transaminasi persistentemente normali, dopo anni si è visto, sulla base di studi biotici, che, così facendo, omettevamo di trattare 1 paziente su 5 che invece ne avrebbe tratto giovamento (perché affetto da forme con attività istologica importante).

Sulla base di queste risultanze sono partiti studi su soggetti "portatori" ma che, magari per l'età giovanile, hanno più "tempo" davanti a loro per farsi una forma grave se rientrano in quel 20% che sarebbero da trattare.

Fondamento della terapia nelle epatiti croniche è comunque l'interferone

Rossi:

Sì. Sono stati prodotti vari tipi di interferone (soprattutto con la tecnica ricombinante) ma probabilmente non c'è una grossa differenza tra di loro dal punto di vista terapeutico. L'interferone agisce sia con un'azione diretta sui virus sia grazie alla sua attività di modulazione immunitaria.

Ressa:

Non è facile convincere il paziente a farsi una iniezione a giorni alterni, negli ultimi casi capitati, ho visto che l'iniezione settimanale facilita l'accettazione e l'adesione alla terapia.

Io eseguo personalmente le prime iniezioni, mostrando al paziente come si fa, poi va avanti da solo. Il farmaco è comunque gravato da vari effetti collaterali; ho alcuni pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento

Rossi:

Dobbiamo considerare alcuni effetti collaterali abbastanza frequenti ma di gravità lieve-moderata, rappresentati soprattutto da sintomi influenza-like, depressione, astenia, tiroidite autoimmune. Altri sintomi (di solito a comparsa tardiva) sono invece gravi come la insufficienza renale acuta, la comparsa di depressione grave con rischio di suicidio, effetti tossici sul cuore, convulsioni o lo scatenarsi di una forma di epatite cronica autoimmune.

A questo proposito, prima di iniziare la terapia viene consigliato uno screening di eventuali patologie autoimmuni che potrebbero aggravarsi in seguito alla somministrazione di interferone anche se questo può sempre accadere in corso di terapia, come già detto prima.

Ressa.

Cioè?

Rossi:

Si può prevedere un dosaggio degli anticorpi antitiroide e di quelli antinucleo, anti mitocondriali e anti muscolo liscio.

Durante il trattamento invece bisogna monitorare emocromo, funzionalità epatica, TSH e di nuovo gli autoanticorpi (almeno nei primi mesi).

Ressa:

La terapia è la stessa per l'epatite cronica B e C?

Rossi:

Si e no. Nell'epatite cronica B si usa interferone che però ha dimostrato di riuscire a normalizzare le transaminasi e provocare la "clearance" dell'HBV solo in circa il 30-35% dei soggetti (scomparsa di HBeAg e di HBV DNA, l'HBsAg scompare di solito più lentamente). Le dosi sono di 5-10 milioni tre volte alla settimana con durata di un anno.

A causa della mancata risposta in molti soggetti sono stati introdotti altri farmaci appartenenti alla classe degli analoghi nucleosidici, come lamivudina e adefovir che riescono ad agire normalizzando le transaminasi e provocando la riduzione di HBV DNA in molti pazienti, anche se ultimamente sono comparse variante genetiche di virus ad essi resistenti. Essi vengono usati nei soggetti immunodepressi in cui non si può usare l'interferone. La lamivudina si usa anche in chi ha già una cirrosi scompensata perché sembra in grado di ritardare il trapianto epatico. Recentemente però è stata segnalata la superiorità del peg-interferon sulla lamivudina nei soggetti con positività per l'antigene HBe. La combinazione dei due trattamenti non sembra offrire vantaggi aggiuntivi.

Ressa:

E nell'epatite cronica C?

Rossi:

Si ritiene attualmente che la terapia migliore sia l'associazione interferone alfa pegilato + ribavirina. Il peg-interferon (di cui esistono due varianti l'alfa 2a e l'alfa 2b) viene somministrato per via sottocutanea una sola volta alla settimana

La ribavirina è un analogo nucleosidico somministrato per os di solito ben tollerata. Non può però essere somministrata in gravidanza per il rischio di aborto e malformazioni fetali.

Ressa:

Ricordo che il caso della ribavirina è stata una delle rare occasioni in cui le disponibilità economiche del paziente sono state un boomerang, molti di essi hanno provato ad usarla da sola (quando non c'era l'INF), pagandosela di tasca propria (ed è molto cara). Sfortunatamente la ribavirina, da sola, non funziona.

Rossi:

L'associazione interferon-ribavirina si è resa necessaria perché con il solo interferone appena il 10-20% dei pazienti rispondeva al trattamento (normalizzazione delle transaminasi e clearance dell'HCV RNA). Con l'associazione il tasso di risposta è ancora basso, ma si attesta sul 35-40% dei casi. Il passaggio al peg-interferon ha permesso di aumentare tale risposta fino al 50-55% dei pazienti. Rispondono meglio i genotipi 2 e 3, chi ha un basso livello di viremia prima del trattamento, se non vi è cirrosi o fibrosi grave all'esame istologico. La durata della terapia è di circa 6 mesi nei genotipi favorevoli e di un anno per il genotipo 1.

Se a distanza di 3 mesi non si ottiene una risposta virologica precoce soddisfacente (marcata riduzione dell'HCV RNA) si può sospendere il trattamento perché è improbabile che si ottengano risposte a più lungo termine.

Nei casi che rispondono la biopsia epatica di controllo mostra un miglioramento del quadro anatomico-patologico con riduzione della flogosi e della necrosi.

Una revisione sistematica conferma che l'associazione riduce morbilità e mortalità, anche se a scapito di un aumento degli effetti collaterali, rispetto al solo interferone (Brok et al, 2005).

Ressa.

Ci sono recidive dopo la sospensione della terapia?

Rossi:

Ci possono essere, ma nei soggetti che hanno avuto una risposta prolungata sono, generalmente, rare.

Ressa:

Quando si ricorre al trapianto di fegato?

Rossi:

L'indicazione principale è costituita dalla cirrosi da epatite cronica C (o anche B). In alcuni casi, dopo il trapianto, si assiste ad una recidiva dell'infezione e può essere danneggiato anche il nuovo fegato. In questi casi l'interferon non solo non è utile ma può facilitare il rigetto dell'organo trapiantato.

Per la prevenzione della recidiva da HBV nel soggetto trapiantato si usano le immunoglobuline iperimmuni e gli analoghi nucleosidici.

Ressa:

Parliamo della prevenzione delle epatiti virali.

Rossi:

Sono disponibili vaccini contro l'HAV e l'HBV.

Il vaccino per l'HAV si somministra in due dosi a distanza di 6-12 mesi ed è raccomandato soprattutto in chi vive o viaggia in aree endemiche.

Il vaccino per l'HBV si somministra in tre dosi e, attualmente in Italia, è obbligatorio per i nuovi nati. E' consigliato anche nei soggetti a rischio di contrarre l'infezione (motivi professionali, tossicodipendenti, conviventi e partner sessuali di soggetti infetti, viaggiatori in aree endemiche, ecc.)

Ovviamente vanno intese come misure preventive anche lo screening per HBV e HCV dei donatori di sangue, l'uso di siringhe singole da parte dei tossicodipendenti, mentre per quanto riguarda l'epatite A ed E acquista importanza soprattutto l'adeguamento degli scarichi fognari a norme igieniche accettabili.

Ressa:

E l'immunoprofilassi?

Rossi:

Si attua soprattutto per l'epatite B. Le globuline iperimmuni sono infatti efficaci sia nei soggetti che sono stati esposti al rischio di infezione (per esempio punture accidentali con siringhe o contatto con materiali organici infetti) sia nella prevenzione della trasmissione al figlio da madri portatrici dell'antigene HBs.

Ressa:

Ricordo, a proposito della puntura accidentale con siringhe, che mentre il virus B è resistente all'ambiente esterno, il C (e l'HIV) non lo è per molti minuti, quindi è più facile, in questi casi, prendersi la epatite B.

Ho sentito parlare di screening per l'HCV. Cosa puoi dirci?

Rossi:

La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) consiglia di non attuare lo screening del virus dell'epatite C (HCV) nei soggetti asintomatici a rischio non elevato, mentre le evidenze sono insufficienti per esprimere un parere favorevole o contrario per chi è ad alto rischio.

Dopo aver passato in rassegna la letteratura la Task Force americana ha concluso che le prove che

lo screening sia utile non sono così forti da raccomandare l'identificazione dei soggetti asintomatici non ad alto rischio: i dati non sono sufficienti per valutare i rischi e i benefici in questa popolazione. Lo screening è accurato nel diagnosticare l'infezione cronica da HCV e il trattamento antivirale può eradicare la viremia, con una risposta virologica sostenuta nel 54-56% dei casi. Tuttavia i trials non hanno valutato soggetti asintomatici identificati tramite screening, per cui non è chiaro se la diagnosi si traduca in migliori esiti in termini di cirrosi, decessi, cancro epatocellulare e qualità di vita. Non ci sono dati per poter stimare i benefici delle vaccinazioni, del counselling per limitare il consumo di alcol o di altri interventi in persone infettate con HCV ma asintomatiche e scoperte tramite screening.

I potenziali pericoli dello screening comprendono l'ansia, i danni per le relazioni interpersonali, ma anche per questi aspetti non ci sono dati disponibili. I rischi della biopsia epatica e del trattamento antivirale sembrano essere minimi e limitati. La USPSTF raccomanda ulteriori studi su strategie di screening selettive e sull'effetto a lungo termine del trattamento antivirale nei non-responders.

I soggetti ad elevato rischio di contrarre il virus HCV comprendono chi fa uso (o ha fatto uso) di droghe per via venosa, chi ha ricevuto trasfusioni di sangue prima del 1990 e i figli di madri infette. Probabilmente in questi soggetti lo screening potrebbe essere utile ma la Task Force ha concluso che, al momento, non ci sono evidenze né per raccomandarlo né per sconsigliarlo.

Le complicanze dell'infezione cronica da HCV sono di enorme importanza sanitaria e, nei prossimi decenni, aumenteranno di 2-4 volte. Per questo ulteriori ricerche sono necessarie per valutare l'impatto sulla salute pubblica dello screening.

## Bibliografia

1. Zeuzem S. Heterogeneous Virologic Response Rates to Interferon-Based Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C: Who Responds Less Well? *Ann Intern Med* 2004 March 2; 140:370-381
2. Kenneth W et al. Hepatitis B. *Am Fam Physician* 2004 Jan 1; 69:75-82
3. Management of hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statement 2002;19:1-46
4. Ward RP et al. Management of hepatitis C: Evaluating suitability for drug therapy. *Am Fam Physician* 2004 Mar 15; 69: E1429- E1438
5. Lai C-L et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-68
6. Gane EJ et al. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 821-827
7. Hadziyannis SJ et al. for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 Jun 30; 352: 2673-2681
8. Mailliar ME et al. Suppressing Hepatitis B without Resistance — So Far, So Good. *N Engl J Med* 2003 Feb 27; 348: 848-850
9. Yang H-I et al. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2002 Jul 18; 347:168-174
10. Liaw Y-F et al for the Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. *N Engl J Med* 2004 Oct 7; 351: 1521-1531
11. Lau GKK et al for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 Jun 30; 352: 2682-2695
12. Janssen HLA et al. for the HBV 99-01 Study Group. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005 Jan 8; 365: 123-29

13. Vandelli C et al. Lack of Evidence of Sexual Transmission of Hepatitis C among Monogamous Couples: Results of a 10-Year Prospective Follow-Up Study  
Am J Gastroenterol 2004 May; 99: 855
14. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement .U.S. Preventive Services Task Force  
Ann Intern Med 2004 March 16; 140:462-464
15. Chou R et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004 March 16; 140:465-479
16. Brok J et al. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection. A systematic review and meta-analysis of randomised trials. Arch Intern Med 2005 Oct 24; 165:2206-2212

\*\*\*