Epatite B: una sintesi per i medici di famiglia

Data 17 maggio 2026
Categoria epatologia

Una revisione sull'epatite B pubblicata dal JAMA ci offre l'occasione per una sintesi su diagnosi e terapia utile ai medici difamiglia.

L'infezione da HBV causa nel mondo circa 1,1 milioni di morti all'anno: è una patologia silenziosa ma spesso devastante, ancora largamente sotto-diagnosticata.

IlVirus

HBV è un virus a DNA trasmesso attraverso sangue infetto, seme o altri liquidi biologici. Le vie principali sono l'esposizione sessuale e l'uso di droghe per via endovenosa. Importante è anche la trasmissione madre-figlio che avviene nel 70-90% dei neonati da madri HBsAg e HBeAg positive, e nel 5-20% da madri HBsAg positive/HBeAg negative. Il rischio di sviluppare un'infezione cronica è del 90% se l'infezione avviene in epoca neonatale.

Screening: chi testare

Si raccomanda lo screening universale per HBV con il pannello completo (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc totale) in tutti gli adulti almeno una volta nella vita e ad ogni gravidanza. Attenzione particolare richiedono:
• pazienti nati in aree endemiche (Africa subsahariana, Asia orientale e sud-orientale, Europa orientale)
• persone che usano droghe per via iniettiva
• partner sessuali e conviventi di soggetti HBsAg positivi
• pazienti con transaminasi elevate senza causa evidente
• tutti i pazienti candidati a terapie immunosoppressive (biologici, chemioterapia, corticosteroidi prolungati) devono essere screenati per HBV prima dell'inizio. In caso di HBsAg+ o anti-HBc+ isolato, valutare profilassi antivirale preventiva con entecavir o tenofovir per tutta la durata della terapia e per almeno 6-12 mesi dopo la sospensione.

Lasierologia

Lo schema seguente è utile per orientarsi tra i vari quadri clinici:

HBsAg+: infezione in atto (acuta o cronica)

Anti-HBs+ / Anti-HBC - : immunità da vaccinazione

Anti-HBs+ / Anti-HBc+: Guarigione da infezione pregressa

Anti-HBc isolato (IgG): Infezione occulta o guarigione con anti-HBs calato o falso positivo: → verificare con HBV DNA

Tutto negativo Suscettibile → indicare vaccinazione

HBeAg +: Replicazione virale attiva, alta contagiosità; nei neonati da madre HBeAg + il rischio cronicizzazione è 70-90%

AntiHBe +: Sieroconversione: riduzione della replicazione. Può indicare fase di portatore inattivo (DNA basso, ALT normale) oppure — attenzione — variante precore/core promoter con replicazione persistente nonostante HBeAg negativo → non abbassare la guardia, controllare sempre HBV DNA

Note:

1) la sieroconversione HBeAg → anti-HBe non equivale a guarigione né esonera dalla sorveglianza. Se anti-HBe+ ma HBV DNA ancora rilevabile e ALT elevata: epatite cronica HBeAg-negativa, forma spesso insidiosa perché ritenuta"inattiva".
2) in caso di infezione acuta, l'IgM anti-HBc indica infezione recente e può essere l'unico marcatore rilevabile durante il periodo finestra, dopo la clearance di HBsAg e prima della comparsa di anti-HBs.
3)l'infezione cronica è definita la persistenza per almeno 6 mesi.

Le fasi dell'infezione cronica da HBV

L'infezione cronica attraversa fasi distinte, con implicazioni diverse per il trattamento e la sorveglianza.

1. Tolleranza immune
HBsAg+, HBeAg+, HBV DNA molto elevato (>1 milione UI/mL), ALT normale, fegato istologicamente quasi indenne. Il sistema immunitario "convive" col virus senza combatterlo. Non si tratta, ma richiede follow-up.

2. Epatite cronica HBeAg + (fase immunoattiva)
HBeAg +, HBV DNA elevato, ALT elevata, infiammazione e fibrosi in progressione. Il sistema immunitario inizia ad attaccare il virus: valutare il trattamento.

3. Portatore inattivo
HBeAg –, anti-HBe +, HBV DNA basso (<2.000 UI/mL), ALT normale, fibrosi assente o minima. Prognosi buona, ma richiede controlli periodici perché può riattivarsi.

4. Epatite cronica HBeAg-negativa (fase di riattivazione)
HBeAg –, anti-HBe +, HBV DNA moderato-elevato, ALT elevata o fluttuante. È causata da varianti virali mutate (precore/core promoter) che replicano pur essendo HBeAg - . Tende alla progressione: va trattata.

5. Clearance di HBsAg (guarigione funzionale)
HBsAg –, anti-HBs ± , HBV DNA indosabile. Evento spontaneo raro (~1-3%/anno). La sorveglianza per HCC va comunque proseguita se c'è cirrosi, familiarità o la clearance è avvenuta in età avanzata.

Valutazione della fibrosi

Test ematici non invasivi come l'indice APRI (si basa su AST e piastrine: https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri) e il Fibrosis-4 (FIB-4: età, AST, ALT, piastrine: https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis) sono comunemente usati per la valutazione iniziale del rischio di fibrosi. I metodi basati sull'imaging (elastografia epatica) forniscono una stadiazione più precisa. La biopsia epatica è oggi riservata ai casi dubbi.

Quando e come trattare

La terapia antivirale è raccomandata per tutti i pazienti con HBV cronico e cirrosi, e per quelli senza cirrosi con HBV DNA elevato e ALT elevata o con infiammazione/fibrosi significativa.
In sintesi pratica:
• Cirrosi con HBV DNA rilevabile → trattare sempre, indipendentemente dall'ALT
• No cirrosi, HBeAg+: HBV DNA >20.000 UI/mL + ALT >2× ULN, oppure fibrosi ≥F2
• No cirrosi, HBeAg–: HBV DNA >2.000 UI/mL + ALT >2× ULN, oppure fibrosi ≥F2

I farmaci di prima scelta sono gli analoghi nucleosidici (preferiti per la terapia a lungo termine) e l'interferone pegilato (opzione in pazienti selezionati):
Entecavir 0,5 mg/die per i naive; sale a 1 mg/die nei pazienti con pregressa resistenza a lamivudina
TDF = Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/die (attenzione a tossicità renale e ossea)
TAF = Tenofovir alafenamide 25 mg/die (preferito in caso di insufficienza renale oppure osteoporosi)
Interferone pegilato alfa 180 µg/settimana × 48 settimane (< 40 anni, ALT elevata, HBV DNA basso, genotipo A/B; controindicato in cirrosi scompensata, gravidanza, psicopatie)

Le terapie antivirali sopprimono la replicazione di HBV DNA e riducono il rischio di HCC di circa il 50%.

Durata del trattamento

a) Cirrosi: trattamento a vita, la sospensione espone a rischio di riattivazione grave e scompenso epatico.

b) Senza cirrosi, HBeAg-positivo: si può valutare la sospensione dopo almeno 12 mesi di sieroconversione HBeAg → anti-HBe, HBV DNA indosabile, ALT normalizzata. Il rischio di recidiva dopo sospensione rimane comunque del 30–50%, quindi il follow-up ravvicinato è obbligatorio.

c) Senza cirrosi, HBeAg-negativo: l'obiettivo ideale sarebbe la clearance di HBsAg, ma è rara. In assenza di questo traguardo, la terapia è nella pratica indefinita, perché la sospensione porta a recidiva in oltre il 90% dei casi.

e) Interferone pegilato: 48 settimane, poi si valuta la risposta. Possibile risposta duratura in pazienti selezionati.

f) Profilassi in corso di immunosoppressione: durata legata alla terapia immunosoppressiva (continuare per almeno 6-12 mesi dopo la sospensione dell'immunosoppressore, 12 mesi se anti-CD20 come rituximab).

Importante assicurarsi che non si interrompa autonomamente il trattamento anche se le transaminasi si normalizzano e

il paziente si sente guarito. La decisione di sospendere la terapia va sempre presa in accordo con lo specialista.

Monitoraggio della terapia

HBV DNA: Ogni 3 mesi inizialmente, poi ogni 6 mesi se stabile; valuta la soppressione virale
ALT: ogni 3 mesi il primo anno, poi ogni 6 mesi; valuta efficacia, eventuale flare
HBeAg / anti-HBe: ogni 6-12 mesi (se HBeAg+ all'inizio); monitora la sieroconversione
HBsAg: una volta l'anno; valuta rara ma possibile clearance
Creatinina e fosfati: ogni 6 mesi; valuta tossicità renale da TDF
Densità minerale ossea: basale, poi se sintomi o uso prolungato di TDF; valuta tossicità ossea da TDF
Ecografia addominale + AlfaFetoProteina: ogni 6 mesi (sorveglianza HCC)

Rispostavirologica

Con entecavir o tenofovir, l'HBV DNA dovrebbe diventare indosabile entro 48 settimane nella maggior parte dei pazienti. Se dopo 6 mesi HBV DNA è ancora elevato, verificare prima di tutto l'aderenza terapeutica (è la causa più comune di risposta subottimale: la vera resistenza ai farmaci di prima scelta - entecavir, tenofovir - è rara con questi farmaci, a differenza dei vecchi analoghi come lamivudina)

Flare in corso di terapia: quando preoccuparsi

Un rialzo transitorio delle ALT nelle prime settimane può inidcare che il sistema immunitario riprende ad attaccare il virus e non necessariamente un fallimento terapeutico. Va distinto da:
- Flare da resistenza: HBV DNA che risale dopo soppressione → contattare lo specialista
- Flare da sospensione spontanea: frequente, può essere grave → sempre indagare l'aderenza al trattamento

Sorveglianza per epatocarcinoma (HCC)

I pazienti ad alto rischio di HCC devono essere sottoposti a sorveglianza con ecografia addominale e dosaggio dell'alfa-fetoproteina ogni 6 mesi.
Criteri per avviare la sorveglianza (anche in assenza di cirrosi):
• età >40 anni (maschi) o >50 anni (femmine)
• origine da aree ad alta endemia
• familiarità per HCC
• coinfezione con HDV o HCV
• score predittivi (es. PAGE-B: https://www.hepatitisb.uw.edu/page/clinical-calculators/page-b)
La sorveglianza va proseguita anche dopo la clearance di HBsAg a meno che non sia avvenuta in età giovanile e in assenza di cirrosi o familiarità.

Gestione clinica generale

a) Il medico di famiglia gestisce il follow-up del portatore inattivo noto e stabile, ma deve inviare al gastroenterologo o epatologo in caso di: prima diagnosi di infezione cronica, ALT persistentemente elevata, HBV DNA elevato, sospetta progressione a cirrosi, valutazione per l'avvio o la sospensione della terapia antivirale, gravidanza in donna HBsAg positiva, e qualsiasi situazione di incertezza diagnostica o terapeutica.

b) L'astensione dall'alcol è raccomandata in tutti i pazienti con HBV cronico, indipendentemente dalla fase: l'alcol accelera la progressione della fibrosi in modo sinergico con il virus. Sovrappeso e sindrome metabolica aggravano il danno epatico e vanno affrontati attivamente. Vanno inoltre verificate le vaccinazioni per epatite A (se non immune) e, nei pazienti non cirrotici, il normale calendario vaccinale.

c) Epatite acuta: la grande maggioranza dei casi nell'adulto immunocompetente si risolve spontaneamente con terapia di supporto (riposo, idratazione, evitare farmaci epatotossici e alcol). Il trattamento antivirale è riservato alle forme severe o fulminanti (bilirubina molto elevata, coagulopatia, encefalopatia) e va avviato in ambiente specialistico.

d) Coinfezione HIV: i pazienti HIV-positivi con HBV cronico richiedono una gestione integrata. La scelta della terapia antiretrovirale deve tenere conto dell'HBV: TDF o TAF in combinazione con emtricitabina (FTC) sono attivi su entrambi i virus e rappresentano la base preferenziale della terapia. La sospensione degli antiretrovirali attivi su HBV può scatenare una riattivazione grave: questi pazienti vanno sempre gestiti in co-gestione con il centro infettivologico.

Vaccinazione

La vaccinazione universale alla nascita, in particolare la somministrazione della dose entro 12-24 ore dalla nascita, è la strategia più efficace per prevenire l'infezione da HBV.
Per i nati da madri HBsAg positive: vaccino + immunoglobuline specifiche entro 12-24 ore dalla nascita prevengono circa il 94% delle infezioni perinatali. Nelle gestanti con HBV DNA >200.000 UI/mL, aggiungere terapia antivirale (tenofovir) dalla 28ª-32ª settimana riduce la trasmissione a meno dell'1%.
Per gli adulti non vaccinati: schema a 3 dosi (mesi 0-1-6) con vaccini standard, oppure schema a 2 dosi con il vaccino HepB-CpG (approvato per adulti ≥18 anni).

Dopo vaccinazione nei pazienti ad alto rischio è indicato il controllo degli anti-HBs a 1-2 mesi dall'ultima dose per verificare l'avvenuta sieroconversione. Rientrano in questa indicazione gli operatori sanitari, i pazienti in emodialisi, i nati da madri HBsAg positive e i conviventi di soggetti HBsAg positivi. Un titolo di anti-HBs ≥10 mUI/mL indica protezioneadeguata.
Chi non raggiunge questa soglia è definito non-responder. In questi casi la strategia consigliata è di somministrare fino a 3 dosi aggiuntive (schema esteso), controllando gli anti-HBs dopo ogni dose oppure usare il vaccino HepB-CpG (adiuvante TLR9). Nei pazienti che rimangono non-responder dopo ciclo completo esteso, informare del rischio residuo e garantire la profilassi post-esposizione con immunoglobuline specifiche in caso di contatto con sangue HBsAg positivo.
I pazienti in dialisi richiedono dosi più alte (40 µg invece dei 20 µg standard) e controlli annuali del titolo anticorpale, con dose booster se anti-HBs scende sotto i 10 mUI/mL.

RenatoRossi

Bibliografia

Jeng W, Yip TC, Lok AS. Hepatitis B: A Review. JAMA. Pubblicato online 4 maggio 2026. doi:10.1001/jama.2026.6070