- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 97, N. 12, Dicembre 2006
Pagg. 741-750

Epatologia: ieri, oggi e (forse) domani

Luigi Pagliaro[1], Bruno Gridelli[2], Antonio Craxì[3]

Riassunto. L'epatologia si delinea come specialità medica autonoma attorno agli anni '50 del secolo scorso, e acquisisce importanza crescente per la gravità e frequenza delle malattie del fegato. Per i (circa) cinquant'anni trascorsi, l'epatologia ha registrato un bilancio positivo: sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti con malattie del fegato sono migliorate ed è stata altamente efficace la prevenzione delle infezioni da virus epatotropi: in particolare per le infezioni trasfusionali e più in generale iatrogene. Tuttavia, come in tutti i campi della medicina, il progresso ha visto anche studi (e loro interpretazioni) successivamente smentiti oppure obsoleti e conseguenti inappropriatezze terapeutiche. Questa rassegna rivede le principali tappe dei progressi nosografici, diagnostici e terapeutici nelle malattie del fegato, non ignora deviazioni concettuali e improprietà terapeutiche ipotizzandone i meccanismi, ed esamina le prospettive che si aprono per il futuro prevedibile.

Parole chiave. Cirrosi, epatite cronica attiva, epatite cronica da virus B, epatite cronica da virus C, epatite cronica persistente, steatoepatite non alcolica, steatosi non alcolica, stile di vita, trapianto di fegato.

Summary. *Hepatology: old, recent and (maybe) future stories. A narrative review.*

Hepatology was born as a separate medical specialty around the fifties of the last century, its importance progressively grows because of the severity and high prevalence of the liver diseases. The net balance of 50 years of hepatology is definitely positive: prevention (e.g. the fall of post-transfusion HB and HC virus infections), diagnosis and better treatments have achieved better survival and quality of life in liver disease. However, deviations, errors and obsolescence of once highly credited judgements and treatments have occurred, as in any other area of medicine. This review looks back at the main pieces of the progress, and reports some previous errors and inappropriate treatments, speculating on their possible reasons.

Key words. Chronic active hepatitis, chronic hepatitis, chronic persistent hepatitis, cirrhosis, HVB-related chronic hepatitis, HCV-related chronic hepatitis, life-style liver transplantation, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis.

Premessa

In questi ultimi cinquant'anni (circa) la diffusione e frequente gravità delle malattie del fegato hanno legittimato l'epatologia come specialità autonoma. E come molte altre malattie[1], anche quelle del fegato hanno fatto registrare un chiaro miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita. Tuttavia, questo progresso non ha seguito una linea diritta.

L'epatologia è una specialità medica relativamente recente. Se si prendono come indizi della sua nascita le principali riviste in lingua inglese ad essa specificamente dedicate, si vede che, negli USA, Hepatology ha iniziato le sue pubblicazioni nel 1981, e in Europa il Journal of Hepatology nel 1985. Per confronto, la pubblicazione di Gastroenterology inizia nel 1943 e quella di Gut nel 1960; in cardiologia, Circulation inizia nel 1950. Dato che la nascita di una rivista esprime il bisogno di un proprio organo di comunicazione da parte di un'area scientifica già operativa, una stima arbitraria ma non inverosimile farebbe risalire il certificato di nascita dell'epatologia attorno agli anni '50 del secolo scorso.

Ha mostrato deviazioni verso concezioni nosografiche poi abbandonate, ha registrato studi (e loro interpretazioni) presto contraddetti e dimenticati[2], e – quel che più conta – ha fatto largo uso di trattamenti inutili o dannosi.

Rientra fra gli scopi di questa rassegna rivedere anche questi aspetti in negativo, presumendo di ricavare dal passato materia di riflessione per il futuro.

[1]Professore f.r. di Medicina Interna, Università, Palermo; [2]Direttore Scientifico e Medico, Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT), Palermo; [3]Professore di Gastroenterologia, Università, Palermo.

Pervenuto il 26 settembre 2006.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

La trattazione segue infatti lo sviluppo storico dell'epatologia, sintetizzandone beneficî e inconvenienti, ed esamina poi alcune prospettive di ulteriore sviluppo ipotizzabili per il futuro prevedibile. Essa ha carattere narrativo, nel senso che non prevede una ricerca esaustiva di articoli originali, e tende a riportare dati qualitativi e non quantitativi[3]. È ordinata per cronologia, prendendo in considerazione epoche successive; e, dato che in medicina le idee – e più ancora le terapie – si modificano lentamente[4], le epoche sono approssimative e largamente si sovrappongono.

Anni 1950-70

Trattamenti obsoleti

In un'epoca approssimativamente databile tra il 1950 e il 1970, la terapia delle malattie del fegato era più o meno sempre la stessa per diagnosi diverse, ed era basata su estratti epatici, vitamine e agenti con presunto effetto "epatoprotettivo". La figura 1 riassume i risultati di una inchiesta svolta dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), e mostra che nel 1970 farmaci classificabili come **"epatoprotettori"** erano giudicati "utili" e correntemente usati dai primari italiani di Medicina Interna che erano stati intervistati[5].

Questi farmaci erano sostenuti da "evidenze" di efficacia che, esaminate secondo i criteri attuali, appaiono al più come deboli indizi; e le ragioni del loro successo prescrittivo potrebbero in via di ipotesi essere così ricostruite.

- Il vuoto terapeutico: per nessuna malattia del fegato esistevano trattamenti di dimostrata efficacia.
- L'extrapolazione da altre aree della patologia nelle quali vitamine e opoterapia si erano dimostrate efficaci; per esempio, la vitamina B12 nell'anemia perniciosa, l'insulina (originariamente un estratto d'organo) nel diabete.

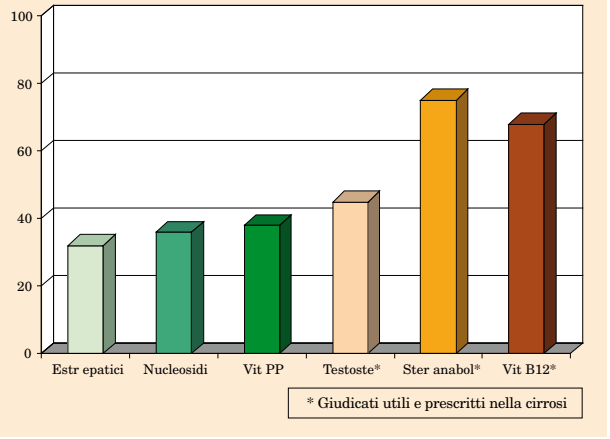

Figura 1. Inchiesta AISF (1970, voce bibl. 5): % di risposte affermative di 36 primari di Divisioni di Medicina Interna italiane alla domanda: giudicate questo farmaco utile nelle malattie di fegato, e lo usate correntemente?

- La suggestione di studi sul danno epatico da carenza nell'animale; per esempio, le ricerche di Himsworth, presentate con grande eleganza in un libro che suscitò grande interesse anche in Italia[6].
- Alcune esperienze giudicate positive nella cirrosi dell'uomo, successivamente non confermate; per esempio, la dieta ricca in proteine e con supplementi vitaminici che avrebbe migliorato la sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto a controlli storici[7]; e il testosterone ad alte dosi[8], secondo un metodo di trattamento che ebbe larga eco e applicazione in Italia e fu in parte sostituito, per estrapolazione, dagli steroidi anabolizzanti.
- Infine, non solo la mancanza di trial controllati e randomizzati (RCT), ma pure la ancora scarsa familiarità dei medici con il concetto di trial: RCT era un metodo di studio relativamente recente (il primo trial moderno fu pubblicato nel 1948[9]), anche se proprio in Italia già nel 1964 fu condotto un pionieristico RCT del prednisone sull'epatite virale acuta[10].

Uscendo dall'area dei farmaci, un trattamento di routine in quell'epoca fu **lo shunt chirurgico port-sistemico** nell'ipertensione portale della cirrosi. In mancanza di altre prospettive, la chirurgia era un tentativo di prevenire le emorragie da varici esofago-gastriche, sia nei pazienti a rischio ma senza storia di emorragia (shunt profilattico), sia in quelli sopravvissuti a una prima emorragia (shunt terapeutico). Furono eseguiti quattro trial randomizzati dello shunt profilattico, con la conclusione che i pazienti operati erano effettivamente protetti dalle emorragie, ma con sopravvivenza ridotta in tutti e quattro i trial; mentre i risultati dei molti trial dello shunt terapeutico dimostravano concordemente una efficace prevenzione delle recidive emorragiche, una sopravvivenza marginalmente più lunga, ma una qualità di vita compromessa in molti pazienti[11]. La chirurgia derivativa porto-sistemica è oggi poco più di un ricordo, sostituita dai trattamenti medici, da quelli endoscopici, dal TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) e dal trapianto.

I progressi più importanti 1950-1970

L'epoca 1950-1970 si chiude, nella seconda metà degli anni '60, con tre acquisizioni la cui straordinaria importanza divenne più chiara negli anni successivi. Sono la scoperta dell'antigene di superficie del virus B, allora battezzato "antigene Australia", scoperto nel 1965 e posto in relazione con l'epatite due anni dopo[12]; il primo trapianto di fegato con sopravvivenza prolungata, in una bambina con carcinoma epatocellulare sopravvissuta per 13 mesi dopo il trapianto, 1967[13]; e la definizione come entità nosografica autonoma dell'epatite cronica, fino a quell'epoca confusa in una congerie di condizioni diverse, 1968[14].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

Verso il 1990 e oltre, fino ad oggi

Errori di prognosi ed estensioni terapeutiche improprie

Errori di prognosi. Il lavoro originario di De Groote et al[14] e la successiva revisione di un gruppo di patologi (gli "gnomi"[15]) distinsero l'epatite in due tipi: l'epatite cronica attiva, o aggressiva (CAH) e l'epatite cronica persistente (CPH). La distinzione era basata su un criterio istologico: essendo CAH caratterizzata da periportite, erosione della lamina limitante e, nella forma più severa, da necrosi a ponte; mentre CPH era caratterizzata da «infiltrazione infiammatoria, per lo più ("mostly") portale, con architettura lobulare preservata e senza o con scarsa fibrosi»[14]. La distinzione più importante tra i due tipi di epatite era prognostica: potenziale progressione cirrogena nella CAH, specie in presenza di necrosi a ponte; non progressione nella CPH. Per usare i termini di un editoriale di Conn[16]: "in essence …there are only two kinds of hepatitis: the good [CPH] and the bad [CAH]".
La distinzione tra CAH e CPH è oggi obsoleta, e l'assoluta benignità delle epatiti con reperto istologico di CPH non è più un assioma sostenibile. Sono due i probabili motivi dell'errore nella prognosi della CPH.

- Primo, se come è verosimile, una non trascurabile parte delle CPH era dovuta al virus dell'epatite C, il follow up degli studi che concludevano per la non progressione in cirrosi era troppo breve: è ben noto infatti che nell'epatite cronica C intercorrono tra diagnosi ed evidenza (istologica) di cirrosi mediamente 20-30 anni[17,18].
- Secondo, le epatiti croniche da HCV (e quelle in precedenza etichettate come nonA-nonB) presentano caratteristiche istologiche intermedie tra CPH e una mite CAH[19,20]; dunque gli studi del decorso della CPH erano basati su diagnosi istologiche di incerta accuratezza e riproducibilità, che negli studi completamente o parzialmente retrospettivi potevano essere influenzate dalla conoscenza del decorso dei pazienti studiati.

Estensioni terapeutiche improprie. Per molti anni, ben oltre il 1970, i clinici trattavano il profilo "infiammatorio" della malattia espresso dall'istologia del tipo CAH con corticosteroidi e con immunosoppressori diretti come l'azatioprina, che più trial avevano dimostrato efficaci nelle epatiti autoimmuni. Nel breve periodo, questo trattamento si rivelava apparentemente vantaggioso su end point surrogati come i valori delle transaminasi; ma, nel medio e lungo periodo, la prognosi dei pazienti con epatite da virus B sottoposti a questi trattamenti risultava nettamente peggiore rispetto a quella dei pazienti non trattati[21] per la maggiore incidenza di riesacerbazioni di malattia alla riduzione o sospensione della terapia e per un più elevato rischio di epatocarcinoma[22]. Non è precisabile – ma probabilmente non fu piccolo – il numero di pazienti con epatiti virali che subirono gli effetti negativi dei trattamenti immunodepressivi, a dimostrazione che i trial non sono una garanzia per le scelte terapeutiche se sono basati su una nosografia inappropriata.

I progressi più importanti dal 1971 ad oggi

Seguire lo sviluppo dell'epatologia in quest'epoca e riportarne i progressi sarebbe impossibile: sono stati innumerevoli e hanno modificato la prognosi delle malattie del fegato; in molti casi, la loro storia naturale post-terapeutica è nettamente diversa e migliore della loro "storia naturale". Tra le acquisizioni importanti ci sono i trapianti, i trattamenti etiologici delle epatiti croniche da virus, che sono di gran lunga le più frequenti, e i trattamenti non chirurgici dell'ipertensione portale della cirrosi.

I trapianti di fegato

Il trapianto consente, oggi, una sopravvivenza pluriennale a pazienti con malattie di fegato altrimenti fatali a breve termine, un progresso che è in parte dovuto ai progressi della chirurgia e in parte all'impiego dei farmaci antirigetto, di cui i più usati introdotti rispettivamente nel 1979 (ciclosporina[23]) e nel 1989 (tacrolimus[24]). Alcuni punti principali nell'area dei trapianti sono i seguenti.

- **Più donatori**. Il problema più pressante per i trapianti è la carenza di organi, che viene affrontato, da un lato, cercando di aumentare la disponibilità di organi per trapianto e dall'altro regolando l'accesso alle liste d'attesa e la loro gestione. Un rimedio è stato, in particolare negli ultimi 10 anni, **l'estensione dei criteri di trapiantabilità** a fegati da donatori "marginali"[25]. Età avanzata, steatosi, permanenza protratta in terapia intensiva ed altri sono gli elementi che aumentano il rischio di mancata ripresa funzionale del fegato trapiantato; tuttavia, fegati da **"donatori marginali"** vengono trapiantati con sempre maggior frequenza ottenendo risultati di sopravvivenza ad un anno non sostanzialmente diversi da quelli ottenuti con donatori "standard". Questa pratica ha certamente aumentato in modo significativo il pool di donatori, ma sembra esporre i trapiantati con malattie da virus C ad una maggior frequenza e severità della recidiva dell'infezione[26].

- **Un fegato per due**. Per circa due decenni la tecnica del trapianto di fegato è rimasta sostanzialmente invariata, consistendo nella rimozione del fegato malato e nella sua sostituzione con il fegato prelevato da un donatore cadavere. Alla fine degli anni '80 due nuove tecniche, lo "split liver" – la divisione del fegato prelevato da donatore cadavere in segmento laterale sinistro (II e III di Couinaud) e segmento esteso destro (segmenti I e dal IV all'VIII)[27] ed il trapianto da vivente[28] – hanno chiaramente dimostrato che **un fegato può sostenere la vita di due individui**.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

Il trapianto da vivente è oggi utilizzato prevalentemente per trapiantare pazienti adulti con risultati paragonabili al fegato da cadavere. Si è così aperta una nuova area di indagine bioetica e clinico-scientifica che riguarda rischi e beneficî della donazione di porzioni di fegato. Dopo i nefrologi, oggi anche gli epatologi sono chiamati a partecipare alla selezione e cura di individui sani che si sottopongono ad interventi chirurgici maggiori con finalità puramente altruistiche[29].

■ **Liste d'attesa**. Il crescente divario tra il numero di pazienti in lista d'attesa ed il numero di pazienti trapiantati ha reso sempre più pressante la necessità di criteri che riducano al minimo la mortalità dei pazienti in lista d'attesa e ottimizzino l'uso dei fegati prelevati, evitando sia i trapianti troppo precoci che quelli troppo tardivi, e ricercando il maggiore beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine. I tumori primitivi del fegato, sin dagli inizi, sono stati ritenuti una delle indicazioni principali al trapianto. L'epatectomia totale sembrava un approccio che consentiva radicalità chirurgica e quindi garanzia di cura della malattia. In realtà è risultato rapidamente chiaro che nel caso del colangiocarcinoma la precocità e frequenza della recidiva sono tali che, attualmente, tale tipo di tumore non rappresenta più un'indicazione al trapianto se non nel contesto di trial. Per l'epatocarcinoma, risultati accettabili erano ottenibili solo selezionando attentamente i pazienti. **I criteri di Milano** si sono così affermati come criteri di selezione e di accesso alla lista per pazienti con epatocarcinoma, con risultati di sopravvivenza a lungo termine non dissimili da quelli dei pazienti con patologie benigne[30]. Questi risultati relativamente buoni e il crescente numero di pazienti con cirrosi HCV-positiva complicata da epatocarcinoma stanno spingendo vari gruppi a proporre l'estensione dei criteri di accesso. Se questo accadrà, l'impatto sulle liste d'attesa potrà essere considerevole nei prossimi anni.

Nella gestione delle liste d'attesa vale il criterio generale di trapiantare prima i pazienti più gravi.

Fino ad alcuni anni fa, il giudizio di gravità era dato sulla base del punteggio di Child-Pugh che era combinato con l'anzianità di lista. È stato poi dimostrato che non esiste una correlazione tra tempo di permanenza in lista d'attesa e mortalità, e che il punteggio secondo Child-Pugh lascia troppo spazio a valutazioni soggettive. A partire dal 2001[31], viene sempre più usato il MELD, basato su tre parametri funzionali numerici – bilirubina, attività protrombinica espressa come INR e creatinina - per allocare gli organi disponibili ai pazienti con il più elevato rischio di mortalità a tre mesi. L'uso del MELD ha ridotto la mortalità in lista senza influenzare negativamente i risultati dei trapianti, ed ha contribuito ad aumentare considerevolmente la trasparenza del processo di allocazione.

La scoperta del virus B[12] e più tardi del virus C[32]

Queste scoperte scoperte sono state – anzi tutto – la chiave per l'importante successo dell'eliminazione pressoché totale del rischio di epatiti da trasfusioni di sangue e derivati, dopo molti decenni di tentativi infruttuosi. Hanno inoltre consentito di passare dalla nosografia (e dalla terapia) delle epatiti croniche basata sull'istologia, alla nosografia[33,35] e alle terapie basate sull'etiologia; il grado di fibrosi e infiammazione istologiche si riduce al ruolo di fattore prognostico del rischio di progressione[18], senza le distinzioni qualitative del passato ("good hepatitis, bad hepatitis")[16].

■ **La malattia da virus B**. I primi tentativi di terapia risalgono agli anni '70, con l'impiego dell'alfa-interferone che diventa, a metà degli anni '80, il trattamento standard per l'epatite cronica da HBV. In realtà, la malattia da HBV, nella sua fase di cronicità, è sostenuta da virus diversi: il virus wild type, che esprime l'intera gamma delle proteine nucleocapsidiche compreso HBeAg, ed un HBV mutato, incapace di esprimere HBeAg e maggiormente patogeno[36]. L'esperienza con la terapia interferonica ha sùbito reso evidente che quasi mai si otteneva la scomparsa dell'HBsAg[37]. Solo di recente si è compreso che ciò dipende da un HBV DNA episomale (cccDNA), che persiste nell'epatocita anche quando la replicazione del virus B sia soppressa[38]. Dunque, un trattamento che riduce efficacemente la replicazione virale (sia gli interferoni che gli analoghi nucleosidici/nucleotidici successivamente sviluppati) non può eradicare l'infezione. Il cccDNA spesso permane negli epatociti anche dopo che sia cessata la sintesi di HBsAg: soggetti da aree ad alta endemicità di HBV sono spesso portatori di una "infezione occulta" B (HBsAg negativo con HBV-DNA epatico positivo)[39]. Il trattamento interferonico dell'epatite B ottiene, per i pazienti HBeAg positivi in cui si ottenga la sieroconversione ad anti-HBe, una riduzione della mortalità per cirrosi e per epatocarcinoma[40]. Meno chiara la situazione per i pazienti HBeAg negativi, anche per l'assenza di studi controllati di grandi dimensioni con end-points virologici comparabili: comunque, la mortalità per cirrosi, ma non quella per epatocarcinoma, sembra ridursi anche in questi pazienti[41].

■ **La malattia da virus C**. Per la malattia da virus C, la terapia è venuta prima della identificazione dell'agente etiologico della malattia, con il trattamento interferonico dell'epatite NonA,NonB post-trasfusionale[42]. Negli anni successivi, numerosi studi dimostrano che il 10-20% dei pazienti normalizzano le transaminasi con interferone[43] ed eliminano stabilmente il virus, con un significativo miglioramento della attività istologica di malattia[44]. La terapia risulta essere meno efficace in presenza di fibrosi avanzata o di cirrosi[45].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

A metà degli anni '90, l'introduzione in terapia della **ribavirina**, un analogo purinico attivo contro alcuni virus a RNA, come farmaco di associazione all'interferone, consente di elevare la probabilità globale di eradicazione dell'HCV a circa il 40% [46,47]. Infine, alla fine degli anni '90, l'aggiunta di un residuo di polietilenglicole alla molecola dell'alfa-interferone ottiene un derivato (PEG-IFN) con emivita plasmatica fino a 5-6 giorni, che consente una somministrazione settimanale, sempre in combinazione con la ribavirina, con un incremento della efficacia terapeutica almeno nei genotipi 1 e 4, più "resistenti" alla terapia[48,49].

La terapia dell'ipertensione portale e delle emorragie

La terapia dell'ipertensione portale e della terapia/prevenzione delle emorragie digestive ad essa dovute è uno dei progressi principali nel trattamento delle complicanze della cirrosi. È del 1981 la scoperta che l'ipertensione portale della cirrosi, fino ad allora concepita come fenomeno puramente meccanico da ostacolo, può essere influenzata dalla terapia medica, e ha dunque una componente funzionale[50]. Viene da questa scoperta un intero filone di ricerca, con riflessi terapeutici importanti per la prevenzione dei sanguinamenti e risanguinamenti da varici esofagee. Beta-bloccanti, trattamenti endoscopici in emergenza o di prevenzione, TIPS, hanno migliorato la sopravvivenza in una misura inimmaginabile fino a 30-40 anni fa (tabella 1, ripresa da[51]).

Tabella 1. - *Sopravvivenza in pazienti cirrotici con varici esofagee, prima di un episodio emorragico, a 6 settimane e a un anno nei sopravvissuti a un primo episodio emorragico (da ref. bibl. 51).*

	1955-68	2000-2006
A 1 anno dalla diagnosi di varici esofagee	~35%	~80 %
Emorragia da varici (6 settimane)	~30%	~80%
A 1 anno dalla prima emorragia	~40%	65-85%

Verso il futuro. Problemi e prospettive

Un problema (quasi) nuovo: steatosi e steatoepatite

Il termine "steatoepatite non alcolica" (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) fu coniato nel 1980[52], ma la sua importanza epidemiologica e clinica si è delineata soprattutto nell'ultimo decennio. La NASH non è etiologicamente unitaria, ma la sua origine di gran lunga più frequente è la steatosi, che nella sua forma più intensa è nosograficamente etichettata come "nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)"[53].

I motivi principali dell'interesse per la NAFLD/NASH sono almeno tre.

- Primo, **la NAFLD/NASH è una malattia da iperalimentazione, scarso esercizio, obesità**. È perciò strettamente collegata alla sindrome metabolica e alla resistenza all'insulina[54], aggiungendo la cirrosi alla patologia cardiovascolare e al diabete nella costellazione di rischio di questi individui. Ed è una patologia caratteristica dei paesi ricchi, nei quali la prevalenza è molto alta: 33% (e 45% negli ispanici) negli Stati Uniti[55]); tra il 20 e il 25% della popolazione dell'Italia del Nord[56].

- Secondo, benché la NAFLD/NASH progredisca in cirrosi solo in una piccola percentuale di pazienti[57], l'elevata prevalenza la fa ritenere **la causa più frequente di cirrosi non alcoolica e non virale** nel mondo occidentale, ed una potenziale causa di carcinoma epatocellulare[53].

- Terzo, la NAFLD/NASH, come la sindrome metabolica a cui è strettamente collegata, **è una patologia da stili di vita inappropriati,** nella cui correzione dovrebbe consistere la terapia etiologica; essenzialmente: riduzione del peso attraverso una dieta non ipercalorica ed incremento dell'esercizio fisico. Se sorretti da una buona compliance, questi provvedimenti si sono dimostrati efficaci a ridurre il peso, a modificare in senso positivo ALT e insulinemia e a migliorare la qualità di vita[58]; in uno studio molto più ampio (che non riguarda direttamente la steatosi), la riduzione intenzionale di peso in obesi e individui in sovrappeso ha ridotto la mortalità[59]. Più incerti appaiono i risultati di trattamenti farmacologici, con glitazoni e metformina[53], peraltro meno razionali, data l'etiologia della NAFLD/NASH.

Tuttavia, le modificazioni degli stili di vita sono difficili da ottenere; si sconta un **"disvalue prejudice"** di medici e pazienti, che nella gerarchia di efficacia degli interventi medici pone al top i farmaci (e la tecnologia) e assai più in basso le prescrizioni non farmacologiche[60].

Per modificare il diffuso "disvalue prejudice" a sfavore dei trattamenti non farmacologici si sono adottate strategie che associano informazione e responsabilizzazione individuale ("persuasion") a provvedimenti amministrativi ("regulation")[61]. Ne sono esempi le restrizioni del fumo e – in alcuni Paesi – le restrizioni di luogo e di orari nella vendita degli alcolici; a livello di tentativi sono la riduzione della aggiunta di dolcificanti e di sale nei prodotti dell'industria alimentare[61]. Si tratta di strategie che entrano in conflitto con gli interessi economici delle industrie di settore, il che ne ostacola il successo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

Trapianti e altro

È chiaro che, anche se tutti i donatori potenziali divenissero donatori effettivi, lo squilibrio tra necessità e disponibilità di organi non si colmerà mai ed anzi tenderà ad aumentare.

Questa osservazione è alla base di ricerche tese a trovare alternative al trapianto di fegato da donatore cadavere o vivente. Qui ne discuteremo brevemente solo tre: **xenotrapianti, fegato bioartificiale e trapianto di epatociti.**

■ **Xenotrapianti**. L'idea di utilizzare organi di animali per trapianti clinici ha accompagnato la trapiantologia fin dagli inizi. All'inizio degli anni '90, Starzl operò due trapianti di fegato da babbuino[62], con sopravvivenze di 20 e 70 giorni, tormentate da una combinazione di infezione, colestasi ed eventi avversi conseguenti ad una pesante terapia immunosoppressiva. Questi risultati bloccarono qualunque altra possibilità di trial clinici e i rischi legati alla potenziale trasmissione di infezioni dai primati non-umani all'uomo chiarirono inoltre che la ricerca doveva concentrarsi su altre possibili specie come donatori di organi. Gli studi attuali si sono concentrati sul maiale e, grazie alla definizione dei meccanismi molecolari responsabili del rigetto degli xenotrapianti, sono state recentemente prodotte linee di maiali transgenici che potrebbero costituire una futura fonte di organi per trapianto clinico[63].

■ **Fegato bioartificiale**. La gestione del paziente con insufficienza terminale di fegato è resa particolarmente difficile dalla mancanza di efficaci supporti o sostituti della funzione di quest'organo, a differenza di quanto avviene per il rene, il cuore e il polmone. L'attuale strategia, seguita da più gruppi di ricerca nel mondo, è la creazione di **sistemi bioartificiali di supporto della funzione epatica**. Sono stati prodotti e testati vari tipi di fegato bioartificiale in cui la popolazione cellulare è, perlopiù, costituita da epatociti adulti di maiale o umani (ottenuti da fegati non utilizzabili a scopo di trapianto). Nessuno dei vari trial fin qui condotti ha dimostrato una chiara efficacia nelle insufficienze epatiche fulminanti, mentre sembra esserci un modesto beneficio nelle riacutizzazioni di epatopatie croniche[64].

■ **Trapianto di epatociti**. Il trapianto di fegato nelle malattie epato-metaboliche con fegato strutturalmente normale (es: Crigler-Najjar) corregge un singolo difetto enzimatico con la sostituzione dell'intero organo. Una potenziale alternativa terapeutica, meno radicale, è costituita dal **trapianto di epatociti** in quantità tali da correggere tale difetto metabolico senza la rimozione del fegato nativo. Alcune casistiche indicano che gli epatociti infusi nel sistema portale e localizzati nel fegato nativo sono in grado di correggere almeno in parte e temporaneamente difetti metabolici epatici. I risultati di sperimentazioni in modelli animali e di piccoli trial clinici mostrano che il trapianto di epatociti nel fegato o nella milza ha efficacia nel ridurre la mortalità o come soluzione ponte verso il trapianto di fegato sia nell'insufficienza epatica acuta che nelle riacutizzazioni di epatopatie croniche. Le terapie cellulari dell'insufficienza epatica (trapianto di epatociti, di cellule staminali e terapia genica) rappresenteranno sempre più nei prossimi anni aree di intensa ricerca da cui potranno, forse, scaturire terapie utili a ridurre la necessità di trapianto di fegato[65].

Terapia delle epatiti virali croniche

La malattia da virus B

• Una soppressione sostenuta della replicazione di HBV è raggiungibile con un ciclo di interferone nel 30-50% dei pazienti HBeAg positivi. Solo una minoranza dei pazienti con malattia da mutante HBe difettivo mantengono una soppressione virologica, anche dopo trattamenti prolungati (fino a 2 anni) con IFN[66]. I pazienti HBe-Ag negativi, di gran lunga i più numerosi nel mondo occidentale, richiederebbero dunque un trattamento antivirale a tempo indefinito, non effettuabile con interferone. Si prestano idealmente invece gli analoghi nucleosidici/nucleotidici, venuti in auge a fine anni '90 sull'onda delle esperienze con l' HIV, sia per la somministrazione orale che per l'assenza di significativi effetti avversi e di interazioni farmacologiche maggiori. Le prime segnalazioni di efficacia anti-HBV di un inibitore della trascrittasi inversa virale, la lamivudina, vengono quasi per serendipity dalla osservazione di un miglioramento clinico e virologico della malattia da HBV in pazienti HBV/HIV coinfetti trattati per l'HIV. Alcune sperimentazioni, effettuate in prevalenza in pazienti asiatici con malattia da HBV wild type, hanno portato alla registrazione di questo farmaco come presidio anti-HBV in monoterapia. Ma la scarsa qualità metodologica delle sperimentazioni a breve termine condotte dall'industria e la soppressione in fase di prima pubblicazione di informazioni sul follow-up dei pazienti durante e dopo il trattamento hanno fatto sottostimare due fenomeni assai importanti[67], e cioè che:

– sia nei pazienti HBeAg negativi che in quelli HBeAg positivi che non ottenevano la sieroconversione, la sospensione della lamivudina dopo 6-12 mesi di terapia portava a riesacerbazioni della replicazione virale, con "picchi" di attività epatitica (flares) potenzialmente fatali nei pazienti con cirrosi e scarsa riserva funzionale. Diventa dunque quasi sempre necessario nei pazienti che iniziano il trattamento con lamivudina (e con ogni altro analogo) un mantenimento indefinito in trattamento.

– con frequenza del 15-20% per anno, si selezionano ceppi di HBV dotati di resistenza farmacologica alla lamivudina. Una volta selezionate le mutazioni, il farmaco perde rapidamente di efficacia e compare anche in questo caso un flare epatitico, che rende necessaria l'aggiunta di altri antivirali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

• Dal 2000 ad oggi la ricerca ha sviluppato numerosi altri analoghi, due dei quali **(adefovir** ed **entecavir)** sono disponibili per uso clinico, mentre altri sono in studio (telbivudina, clevudina, emtricitabina)[68]. Obiettivo principale dello sviluppo di questi farmaci è stato ottenere sostanze tollerabili con efficacia antivirale pari o superiore alla lamivudina, ma con una più elevata "barriera genetica", cioè con minore capacità di selezionare mutazioni da farmacoresistenza. Anche se quest'ultimo obiettivo è stato parzialmente centrato, con percentuali di mutazioni a 5 anni del 29% per l'adefovir e a 2 anni del 2% per l'entecavir, appare ormai chiaro che la monoterapia con analoghi non è sufficiente a mantenere una risposta ottimale a lungo termine. I tentativi di combinare IFN ed analoghi non hanno dato risultati significativi, mentre le combinazioni fra analoghi (che si sarebbero dovute sperimentare prima, alla luce di quanto aveva insegnato la HAART per l'HIV) sono ancora in studi di fase 2.

La malattia da virus C

Negli ultimi 5 anni si è ottimizzato l'uso dei farmaci disponibili, migliorandone la tollerabilità e l'efficacia. Per i pazienti con genotipo 2 e 3 è ormai diventato standard il trattamento limitato a 6 mesi[69], e alcuni dati indicano la possibilità, soprattutto in presenza di una bassa carica virale o di una pronta risposta ai farmaci, di limitare il ciclo terapeutico a 3-4 mesi[70,71]. Anche per i pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale si è affermata la possibilità[72] di trattare per 6 mesi, se la risposta virologica è rapida (HCV-RNA negativo al primo mese di terapia). Per converso, nei pazienti in cui la risposta virologica è lenta (HCV-RNA ridotto, ma ancora presente a 12 settimane di terapia) può essere utile prolungare la terapia fino a 18 mesi[73,74].

Rimane mal definito quali pazienti trattare. Di fatto, mentre sussiste accordo che i pazienti con fibrosi epatica significativa debbano ricevere un tentativo terapeutico, non vi è ancora consenso sul trattamento di:

– pazienti con fibrosi modesta o assente, specie se con transaminasi normali o poco elevate[75];

– pazienti con cirrosi epatica avanzata[76,77];

– pazienti con trapianto epatico[78], in cui – per la concomitante terapia immunosoppressiva – la probabilità di eradicare l' HCV non supera il 25%;

– pazienti con significativa comorbilità (in particolare NAFLD/NASH), la cui risposta agli interferoni è ridotta);

– pazienti con co-infezione da HIV, in cui il decorso della malattia epatica è in genere più grave e rapido ma la risposta alla terapia è minore[79]

In tutte queste categorie di pazienti – escluse dai trial di registrazione – la opportunità di una terapia antivirale va individualmente pesata riguardo alla effettiva probabilità di influenzare il decorso di malattia e la sopravvivenza. Tenuto conto di queste incertezze, è stato stimato che non oltre il 20-30% dei pazienti con infezione cronica da HCV siano suscettibili di un trattamento con i farmaci attuali.

Data la progressiva evoluzione dei casi di infezione da HCV contratti 2-3 decenni or sono verso stadi avanzati di malattia e verso l'HCC, sarebbe importante che i trattamenti disponibili potessero prevenire tali esiti. La terapia con IFN riduce significativamente il rischio di cirrosi e più limitatatamente quello di epatocarcinoma, ma solo quando si ottenga una eradicazione del virus[80]. Non è ad oggi documentata la efficacia di terapie interferoniche a lungo termine.

La prospettiva nella terapia dell'HCV è rappresentata dagli inibitori diretti della replicazione virale. Due inibitori della proteasi (SCH 503034 e VX 950) ed un inibitore della polimerasi (NM 283), tutti specifici per il genotipo 1, hanno superato studi di fase 2, dimostrando buona efficacia sulla replicazione di HCV ed una ragionevole tollerabilità.
Tutti questi farmaci hanno purtroppo mostrato nell'uso in monoterapia una rapida perdita di efficacia legata alla comparsa di mutazioni virali da farmacoresistenza. Gli studi di fase 2 proseguono, quindi, valutando la loro combinazione con i PEG-IFN, con o senza ribavirina.
Futuri studi di fase 3 di queste combinazioni, sia in pazienti mai trattati che in non responders alle terapie precedenti, dovrebbero consentire la ottimizzazione di questi regimi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

Note conclusive

▶ Non ci sono dubbi sul guadagno in termini di sopravvivenza e di qualità di vita ottenuto negli ultimi cinquant'anni nelle malattie del fegato, guadagno non dissimile da quello in altre patologie; per esempio, in patologia cardiovascolare. Le tipologie degli studi che hanno contribuito al guadagno sono molteplici: da quelli più vicini alle scienze di base, per esempio di virologia e immunologia, a quelli più clinici o di tecnica, per esempio chirurgica o strumentale, a quelli, infine, metodologicamente più esigenti, come trial e meta-analisi.

▶ Non mancano d'altra parte le evidenze di errori e improprietà che hanno causato ritardi e danni per i pazienti; le ragioni principali di questi fenomeni negativi sono stati la mancanza (e ritardata coscienza dell'esistenza) di trial randomizzati come base per la terapia; una reverenza troppo a lungo mantenuta per i concetti virchowiani di "etiologia cellulare" come base per la nosografia; e un interventismo profilattico inappropriato rispetto al prevedibile non favorevole bilancio danno/beneficio.

▶ La presente rassegna non ha trattato l'impegno economico della diagnosi e della cura delle malattie del fegato. Esso è una parte relativamente minore dei costi crescenti della medicina moderna, che pone problemi generali di sostenibilità e rende ormai obbligatoria la valutazione costo-efficacia delle sue innovazioni[81]. In questo senso, un modello di intervento che in epatologia potrebbe avere altre applicazioni (p. es. per l'abuso alcolico, per le droghe) è costituito dalle strategie di implementazione di stili di vita virtuosi proposte (e in parte adottate) per l'emergente problema della NAFLD/NASH.

Bibliografia

1. Bunker J. Medicine matters after all. Measuring the benefits of medical care, a healthy lifestyle, and a just social environment. The Nuffield Trust Series No. 15, 2001.
2. Poynard T, Munteanu M, Ratziu V, et al. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? Ann Intern Med 2002; 136: 888-95.
3. Dixon-Woods M, Agarwal S, Jones D, et al. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. J Health Serv Res Policy 2005; 10: 45-53.
4. Blau JN. Half life of truth in medicine (letter): "it takes 50 years to get a wrong idea out of medicine…" an aphorism by Hughlings Jackson. Lancet 1998; 351: 376.
5. Annual Bulletin of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Spring Meeting on the Evaluation of Liver Response to Drugs, Ancona, May 23rd 1970.
6. Himsworth HP. Il fegato e le sue malattie. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1952.
7. Patek AJ. Portal cirrhosis (Lannec's cirrhosis). In: Schiff L (editor). Diseases of the liver. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott 1969; 689-727.
8. Girolami M. Trattamento della cirrosi epatica con dosi massive di testosterone. Min Med 1956; 47: 411-3.
9. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948; 2: 769-82.
10. De Ritis F, Giusti G, Mallucci L, Piazza M. Negative results of prednisone therapy in viral hepatitis. Lancet 1964; 1: 533-4.
11. Conn HO. The rational evaluation and management of portal hypertension. In: Schaffner F, Sherlock S, Leevy CM (eds). The liver and its diseases. New York: Intercontinental Medical Book Corporation 1974; 289-306.
12. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leucemia and hepatitis. Ann Intern Med 1967; 66: 924-31.
13. Starzl TE, Groth CT, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg 1968; 168: 392-415.
14. De Groote J, Desmet VJ, Gedijk P, et al. A classification of chronic hepatitis. Lancet 1968; 2: 626-8.
15. Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an International Group. Lancet 1977; 2: 914-19.
16. Conn HO. Chronic hepatitis: reducing an iatrogenic enigma to a workable puzzle. Gastroenterology 1976; 70: 1182-4.
17. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001; 34: 809-16.
18. Pagliaro L, Peri V, Linea C, et al. Natural history of chronic hepatitis C. Ital J Gastroenterol 1999; 31: 28-44.
19. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, et al. The pathology of hepatitis C. Hepatology 1992; 15: 567-71.
20. Gerber MA. Chronic hepatitis C: the beginning of the end of a time-honored nomenclature? Hepatology 1992; 15: 733-4.
21. Lam KC, Lai CL, RP NG, et al. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. N Engl J Med 1981; 304: 380-6.
22. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of overt and occult HBV infections. J Clin Virol 2005; 34(suppl 1): S15-21.
23. Calne RY, White DJH, Thiru S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs; 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 1979; 2: 1033-6.
24. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney, and pancreas transplantation. Lancet 1989; 2: 1000-4.
25. Busuttil RW. Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. Liver Transplantation 2003; 9: 651-63.
26. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? J of Hepatol 2005; 42: 448-56.
27. Gridelli B. Spada M. Petz W, et al. Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. Transplantation 2003; 75:1197-203.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

28. Bassas A. Malago M. Rogiers X, et al. Living-related liver transplantation in children. Transplantation Proceedings 1996; 28: 428-9.
29. Tan HP, Patel-Tom K, Marcos A. Adult living donor liver transplantation: who is the ideal donor and recipient? J Hepatol 2005; 43: 13-7.
30. Mazzaferro V , Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334: 693-9.
31. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end stage liver disease. Hepatology 2001; 33: 464-70.
32. Choo K-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne mon-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-62.
33. Scheuer PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change. J Hepatol 1995; 22: 112-4.
34. International Working Party Report. Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 181-9.
35. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. Gastroenterology 1993; 105: 274-8.
36. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1989; 2: 588-91.
37. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006; 43 (2, suppl 1): S173-81.
38. Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: can we clear the virus and prevent drug resistance? Antivir Chem Chemother 2004;15: 299-305.
39. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002; 2: 479-86.
40. Craxi A, Antonucci G, Camma C. Treatment options in HBV. J Hepatol 2006; 44(suppl 1): S77-83.
41. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 936-62.
42. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986; 315:1575-8.
43. Tinè F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials. J Hepatol 1991; 13: 192-9.
44. Cammà C, Giunta M, Linea C, Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. J Hepatol 1997;26:1187-99.
45. Pagliaro L, Craxi A, Camma C, et al. Interferon-alpha for chronic hepatitis C: an analysis of pretreatment clinical predictors of response. Hepatology 1994;19: 820-8.
46. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. J Hepatol 1999; 31(suppl 1): 3-8.
47. Recommendations from the National Institutes of Health. Consensus Development Conference statement: management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002; 36:1039.
48. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.
49. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.
50. Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou J-P. Propranolol – a medical treatment for portal hypertension? Lancet 1980; 2: 180-2.
51. Pagliaro L. Lo sviluppo della disciplina epatologica in Italia. Lettura al Convegno: L'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) incontra il mondo del volontariato. Milano, 14 gennaio 2005.
52. Ludwig DJ, Viaggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonaalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with an hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980: 55: 434-8.
53. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006; 43: S99-S112.
54. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver: a feature of the metabolic sindrome. Diabetes 2001; 50: 1844-50.
55. Browning JD, Szezepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004: 40: 1387-95.
56. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44-52.
57. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005; 42: 132-8.
58. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease. Results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. Gut 2004; 53: 413-9.
59. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, et al. Intentional weight loss and death in overweight and obese US Aduts 35 years of age and older. Ann Intern Med 2003; 138: 383-9.
60. Marchesini G, Suppini A, Forlani G. NAFLD treatment: Cognitive.behavioral therapy has entered the arena. J Hepatol 2005; 43: 926-8.
61. Vineis P. La ricerca epidemiologica per la prevenzione. Lettura introduttiva al XXX Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Palermo, 4/6 Ottobre 2006.
62. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. Lancet 1993; 341: 65-71.
63. Tseng YL. Kuwaki K. Dor FJ, et al. Alpha1,3-Galactosyltransferase gene-knockout pig heart transplantation in baboons with survival approaching 6 months. Transplantation 2005; 80:1493-500.
64. Kjaergard LL, Jianping L, et al. Artificial and Bioartificial Support Systems for Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review. JAMA 2003; 289: 217-222.
65. Fisher, Robert A.; Strom, Stephen C. Human Hepatocyte Transplantation: Worldwide Results. Transplantation 2006; 82: 441-9.
66. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Fiddian AP. European CPMP gives positive opinion on lamivudine for chronic hepatitis B. Rev Med Virol 1999; 9: 211.
67. Bartholomeusz A, Locarnini S. Hepatitis B virus mutations associated with antiviral therapy. J Med Virol 2006; 78 (suppl 1): S52-5.
68. Craxi A, Yurdaydin C. From viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection: EASL Monothematic Conference. J Hepatol 2006; 44: 1186-95.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 04:32:21

69. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140: 346-55.
70. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352: 2609-17.
71. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 129: 522-7.
72. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. J Hepatol 2006; 44: 97-103.
73. Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006;130: 1086-97.
74. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. TeraViC-4 Study Group. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment.Gastroenterology 2006; 131: 451-60.
75. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. J Hepatol 2005; 42: 266-74.
76. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T, & al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 2003; 39: 389–96.
77. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. Hepatology 2005; 42: 255-62.
78. Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6: 449-58.
79. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. ECC Jury. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42: 615-24.
80. Camma C, Di Bona D, Craxi A. The impact of antiviral treatments on the course of chronic hepatitis C: an evidence-based approach. Curr Pharm Des 2004;10: 2123-30.
81. Callahan D. La medicina impossibile. Le utopie e gli errori della medicina moderna. Milano: Baldini e Castoldi 2000.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Luigi Pagliaro
Via Croce Rossa, 115
90144 Palermo