

Editoriale

La svolta

Cari Amici,

Con fine Marzo 2023 lasceremo gli uffici di Via Pantano 2 confluendo nell'ambito dell'Unità Operativa di Gastroenterologia del Policlinico di Milano diretto dal Prof. Pietro Lampertico, in cui continuerà a lavorare un nostro Volontario. La sede legale sarà invece trasferita in Piazza San Nazaro in Brolo, 15 (Milano).



La mail della nostra Associazione continuerà ad essere: segreteria@copev.it. Il telefono resterà 02.653044.

Il cellulare mio resta 335361172, quello della Segretaria della Copev Dott.ssa Furiosi 335227218, quello della nostra impiegata Sig.na Pesci 3386004744. Quello operativo presso la U.O. di Gastroenterologia sarà comunicato appena possibile.

L'integrazione ospedaliera aumenterà la potenzialità di assistenza per i pazienti, ferme restando le attività nel settore ricerca, informativo, legale, eccetera. Ringraziamo calorosamente per l'accoglienza il Prof. Pietro Lampertico, Full Professor of Gastroenterology, Head of Gastroenterology and Hepatology Division.

Buon Natale e Buon Anno!



Il Presidente
Avv. Ernesto Vitiello

INDICE

Pagina 1 → Editoriale

Pagina 3 → Intervista del Prof. Luigi Rainiero Fassati rilasciata dal Prof. Mario Rizzetto

Pagina 7 → L'attività dell'Associazione

Pagina 8 → Ricerche Copev dal 1988 ad oggi

Pagina 14 → Il trapianto di fegato dalla storia all'attualità

Pagina 19 → Bridge

Pagina 20 → Iscrizione alla Copev

Pagina 21 → Referenti per le cure

Associazione Italiana **COPEV-ONLUS** per la prevenzione dell'epatite virale "Beatrice Vitiello"
Tel. 02.29003327 - e-mail: segreteria@copev.it - sito: www.copev.it

Scegli di dare il 5 per mille di cui alla legge 266 del 23/12/2005 (finanziaria 2006).
alla **COPEV C.F. 97109890158**

**A te non costa niente,
per noi è importante!**



Associazione Italiana COPEV per la Prevenzione e la Cura dell' Epatite Virale "Beatrice Vitiello".

Sede e Amministrazione: Via Pantano, 2 – 20122 Milano

Tel. 02.653044 – 02.45474323 – 02.29003327

Sito: www.copev.it

E-mail: segreteria@copev.it

INTERVISTA DEL PROF. LUIGI RAINIERO FASSATI RILASCIATA DAL PROF. MARIO RIZZETTO, PROFESSORE ONORARIO DELL'UNIVERSITA DI TORINO, SCOPRITORE DEL VIRUS DELTA

*Recentemente sono state elaborate le linee guida sull'Epatite Delta.
Pubblichiamo in allegato il relativo documento dell' AISF del Novembre 2022.*

*Abbiamo tenuto opportuno intervistare in proposito lo scopritore del Virus
Delta, Prof. Mario Rizzetto.*

Mario Rizzetto si laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Padova nel 1969, poi si trasferisce a Torino dove conosce il prof. Giorgio Verme direttore dell'Unità di Gastroenterologia dell'Ospedale Mauriziano e comincia la sua attività di ricerca sulle patologie del fegato.

Nel 1972 va a Londra e svolge la sua attività come *research fellow* presso il **Central Middlesex Hospital** approfondendo gli studi di immunologia epatica sotto la guida della prof Deborah Doniach; descrive a Londra l'autoanticorpo contro i microsomi epatici e renali (LKM

autoantibody) diagnostico dell'epatite autoimmune tipo 2. Tornato a Torino identifica alla metà degli anni 1970 l'antigene delta associato al Virus dell'epatite B e nel 1978 si trasferisce a Bethesda ai National Institutes of Health, dove riconosce che l'antigene delta è componente immunologica di un nuovo virus epatitico (virus Delta, ridenominato virus dell'epatite D (HDV)

A Torino negli anni 1980-1990 con il suo nuovo gruppo di ricerca descrive compiutamente l'epidemiologia e le caratteristiche cliniche **dell'epatite D.**



Nel 1996 diventa Professore Ordinario di Gastroenterologia presso l'Università di Torino

E' autore di oltre 300 pubblicazioni

Durante la sua carriera ha vinto numerosi premi tra cui:

King Faisal Prize (1985) Robert Koch Prize (1987) e Medaglia d'oro Ministero della Salute (1988) per la Medicina

William Beaumont Prize (1988) per la Gastroenterologia

Hans Popper Prize per l'Epatologia (1992)

1) Perché da Torino ti sei trasferito a Londra per le tue ricerche?

All'Università di Padova mi ero appassionato all'incognita della patologia epatica; l'eziologia delle epatopatie rimaneva allora un mistero, virtualmente si conosceva solo la causa alcolica.

Alla metà degli anni 1960, sul riscontro di autoanticorpi contro antigeni tissutali (nei nuclei, nei mitocondri, nel muscolo liscio), i ricercatori anglosassoni avevano definito le epatiti autoimmuni come la prima categoria eziologica dell'epatopatie croniche. Entusiasmato, mi adoperai per frequentare dopo la laurea il Dipartimento di Immunologia del Middlesex Hospital di Londra, allora la mecca dell'immunopatologia epatica.

Durante il mio soggiorno nel 1972-73 sotto la direzione della Dottoressa Deborah Doniach, ho contribuito ad identificare un altro autoanticorpo diretto contro i microsomi epatici e renali (LKM autoantibodies) diagnostico di una nuova variante di epatopatia autoimmune, l'epatite autoimmune tipo 2.

2) Quali sono state le intuizioni che ti hanno permesso di scoprire l'antigene delta?

Con la scoperta dell'Antigene Australia, cioè dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg), divenne evidente che era predominante nel nostro paese l'epatite virale tipo B. Forte dell'esperienza nella diagnostica in immunofluorescenza, mi sono rivolto con questa metodica allo studio dell'epatite virale come oggetto principale della mia ricerca. Non v'erano allora le sofisticate tecnologie di biologia molecolare che consentono ora la diagnosi accurata di infezione e malattia virale. Diagnosticavamo l'infezione attiva da

virus dell'epatite B cercando in immunofluorescenza l'antigene "core" del virus nel fegato. Lo identificavamo in prima istanza nelle biopsie epatiche usando antisieri fluorescenti anti-core da noi preparati col sangue di pazienti con epatite B, in cui invariabilmente circolava tale anticorpo. Quando riscontravamo positività per il core allo screening, confermavamo il riscontro in seconda battuta cimentando la biopsia con un prezioso antisiero standard di riferimento contro il core.

All'esaurimento dell'antisiero per lo screening rinnovavamo la scorta usando il sangue di altri pazienti con epatite cronica B. Ad un cambio di antisiero alla metà degli anni 70, si notò che questo nuovo reagente colorava in fluorescenza i nuclei positivi per l'antigene core ma colorava anche nuclei che risultavano invece negativi quando successivamente cimentati con il siero anti-core di riferimento. Concludemmo dunque che in parte dei pazienti infetti dall'HBV era presente un secondo e nuovo antigene che venne denominato delta, pubblicammo nel 1977 il nostro risultato considerando ovviamente l'antigene delta una espressione immunologica dell'HBV.

3) Come è stata inizialmente accolta dalla comunità scientifica la comunicazione della scoperta dell'antigene delta?

L' iniziale comunicazione di un nuovo antigene nell'infezione da HBV fu accolta con scetticismo ed anche con ironia; un'importante autorità transalpina ipotizzò che si trattasse di un virus B degli Italiani, generato dalla consuetudine degli italiani di mangiare spaghetti.....

4) Qual' è stato il contributo dell'esperienza americana ai National Institutes of Health nella scoperta del virus delta o virus dell'epatite D?

E' stato cruciale in quanto ha permesso di verificare la natura dell'antigene delta nel modello sperimentale degli scimpanzé. Gli scimpanzé erano l'unico primate, oltre l'uomo, suscettibile all'infezione da HBV e quindi all'espressione dell'antigene delta; a quel tempo ne esisteva una colonia disponibile per la ricerca solo nell'istituzione americana. Dal differente profilo di infezione sperimentale con l'antigene delta negli scimpanzé vergini dall'HBV rispetto a quelli già infetti cronicamente dall'HBV, è emersa la sua vera natura, quella cioè di essere l'espressione immunologica d'un nuovo virus, il virus dell'epatite D, distinto dall'HBV che si comportava come un parassita obbligatorio di

quest'ultimo ma era diverso nella sua biologia e nel suo aumentato potenziale patogeno.

5) Cos'hai provato quando ti sei reso conto d'aver identificato un nuovo virus del quale non si supponeva l'esistenza?

Quando mi accorsi della discrepanza in immunofluorescenza pensai ad un artefatto. Tuttavia, poiché l'imprevisto fenomeno continuava a verificarsi in successivi epatopazienti e poiché si verificava solo in soggetti HBsAg positivi, arrivai alla conclusione che l'antigene delta era una realtà nell'ambito dell'infezione da HBV ma rimanevo all'oscuro e perplesso sulla sua natura ed intimidito dall'incredulità della comunità scientifica. Quando con le risorse e l'expertise americane scoprimmo la vera natura dell'antigene delta, l'emozione e la sorpresa fu grande; i dati indicavano inequivocabilmente che si trattava di un nuovo virus, più piccolo di tutti i virus animali noti, simile invece ai viroidi delle piante, altamente patogeno, unico nella sua biologia in quanto privo di replicazione autonoma ma capace di ingannare i meccanismi di replicazione cellulare deviandoli in modo da farsi replicare come fosse un elemento genetico dell'epatocita.

6) A distanza di 45 anni dalla sua scoperta qual è l'impatto medico globale dell'HDV e dell'epatite D?

In termini di percentuali relative, l'epatite cronica D è la causa più importante di cirrosi ed epatocarcinoma nel mondo. La prevalenza globale dell'HDV rimane mal definita ma è comunque considerevole, stimata a variare da 12.000.000 a 70.000.000 di casi.

7) In base alla tua personale esperienza, consiglieresti ai giovani ricercatori italiani di lavorare per qualche tempo all'estero?

Sì, certamente, non solo per il perfezionamento scientifico ma soprattutto perché un soggiorno per qualche tempo in un qualificato centro di ricerca estero apre la mente e permette di entrare personalmente in un orizzonte internazionale, che è ormai fondamentale a perseguire e concretizzare ogni ricerca biologica importante.

L'ATTIVITA' DELL'ASSOCIAZIONE

L'Associazione mantiene attiva:

A) La pubblicazione semestrale (Giugno e Dicembre) e la distribuzione a tutti i soci della rivista Copev News dove verranno riportati in modo ridotto e facilmente comprensibile gli articoli che i nostri collaboratori hanno pubblicato sulle innovative cure in grado di guarire più del 90% delle epatiti da virus A, B, C e Delta acute e croniche e sui progressi nei trapianti di fegato.

B) La disponibilità dei nostri specialisti ad un primo contatto via email con chi avesse bisogno di informazioni o consigli sulle malattie del fegato o sui trapianti. In caso di necessità, ed in accordo con lo specialista, il contatto potrà essere continuato via Skype:

- Professore Pietro Lampertico, prima borsa di studio Copev nel 1987, per le cure delle varie forme di epatiti virali.

- Professore Giorgio Rossi, già Direttore del Centro Trapianti Policlinico Milano, sui trapianti di fegato.

- Dottoressa Francesca Donato, Direttore dell'ambulatorio pre e post trapianto di fegato nell'adulto.

- Dottoressa Gabriella Nebbia per malattie epatiche del bambino.

- Professore Daniele Prati, Direttore del Centro Trasfusionale del Policlinico.

- Professore Luigi Rainiero Fassati, già Direttore del Centro Trapianti, Responsabile del Settore Operativo del Provveditorato degli Studi di Milano sulla prevenzione dei danni da abuso di alcol nelle scuole medie superiori.

- Prof. Mario Mondelli, Ordinario di Malattie Infettive all'Università di Pavia

- Dott. Giuseppe Cerasari, già Primario Epatologo all'Ospedale San Camillo di **Roma**.

Gli indirizzi mail di tutti i medici sopra indicati sono pubblicati nell'ultima pagina della rivista.

C) L'assistenza legale ai soci per le richieste risarcitorie e l'applicazione della Legge 210

D) L'assistenza **indiretta** per l'accoglienza a Milano per le cure mediche e ospedaliere dei Soci

E) L'assistenza ai Soci per cure psicologiche per la conseguente depressione tramite **Itaca** Cooperativa Sociale (www.progetto-itaca.it).

F) La sponsorizzazione di ricerche scientifiche già deliberate dal Comitato Scientifico.

Pubblichiamo qui di seguito le ricerche sponsorizzate dal 1988 ad oggi

RICERCHE COPEV DAL 1988 AD OGGI

La sponsorizzazione della **ricerca scientifica** è stata una delle principali attività della Associazione che ha via via elargito i seguenti importi:

1988

Borsa di perfezionamento presso il Departement of Pathology, Tulane University School of Medicine, New Orleans per il Dott. Pietro Lampertico di **Lit. 8.000.000**, in memoria di Beatrice Vitiello.

1990

Borsa di studio alla Dott.ssa Antonella Cerrino di **Lit. 5.000.000** per uno studio sui meccanismi patogenetici delle epatiti virali. Responsabile dello studio Prof. Mario Mondelli.

1993

Borsa di studio per il Dott. Giovanni Covini presso the Scripps Research Institute, La Jolla, California per un programma di ricerca su “Autoimmune liver disease” di **Lit. 20.000.000.**

1994

- Borsa di Studio per la frequenza alla “Scuola di Specialità in Medicina Interna” presso l’Università degli Studi di Milano per anni cinque di Lit. **120.000.000.**

- Borsa di Studio alla Dott.ssa Patrizia Carucci, a seguito di concorso, presso the Institute of Liver Studies del King’s College School of Medicine di Londra per la “Ricerca e caratterizzazione di HBV – DNA e HCV – RNA nel siero e linfociti periferici nella Epatite fulminante” di **Lit. 25.000.000.**

1995

- Borsa di Studio alla Dott.ssa Tiziana Persico, di **Lit 12.000.000**, finalizzata ad un progetto di ricerca su “Identificazione del virus HCV mediante PCR su campioni seminali di soggetti HCV positivi” da effettuarsi presso la Divisione di Ostetricia-Ginecologia dell’Ospedale San Paolo di Milano. Responsabile Dott. Augusto Semprini

- Borsa di Studio, a seguito di concorso, al Dott. Salvatore Porzio della Università Federico II di Napoli, di **Lit. 25.000.000**, per la ricerca su “HCV e popolazione generale: prevalenza di infezione e fattori di rischio”, e alla Dott.ssa Francesca De Filippi della Università degli Studi di Milano, di **Lit. 25.000.000**, per la ricerca su “Epatite C e trapianto di fegato”.

Nel 1995 vengono assegnati anche 2 premi giornalistici

1996

Nell'ambito del IX Triennial International Symposium on viral Hepatitis and liver disease tenutosi a Roma nell'aprile 1996, Prize alla Ph. D. Patrice O. Yarbough, direttore del core Research and HEV program della Genelabs Technologies Inc, Redwood City California, di **\$ 3.000,00** (pari a Lit. 5.000.000);

Borsa di Studio al Dott. Piero Parisi della Università di Palermo, di **Lit. 5.000.000**, per uno studio sullo screening per epatocarcinoma nei soggetti con epatopatia cronica da HCV in precedenza trattati con terapia antivirale.

Dal 1997 al 2001

l'Associazione ha sponsorizzato il Centro Universitario di ricerca A. M. e A. Migliavacca della Università degli Studi di Milano, di cui è Direttore il Prof. Massimo Colombo. Il Centro svolge ricerche cliniche sulle malattie epatiche. L'importo è stato di **Lit. 20.000.000** all'anno.

Biennio 2001 – 2002

- Borsa di studio alla Dott.ssa Francesca De Filippi di **€ 10.000,00** per ricerche presso il Centro Universitario Migliavacca del Policlinico di Milano.
- Borsa di studio alla Dott.ssa Eliana Arosio per di **€ 3.000,00** per ricerche presso il Centro Universitario Migliavacca del Policlinico di Milano.
- Borsa di studio alla Dott.ssa Maria Luisa Parravicini per assistenza clinica ai pazienti con epatite virale svolte presso il Centro Universitario Migliavacca del Policlinico di Milano di **€ 10.000,00**.
- Borsa di studio per lavori di segretariato scientifico presso il Centro Universitario Migliavacca del Policlinico di Milano alla Sig.ra Rita Gergolet di **€ 5.000,00** ed alla Sig.ra Caterina Puricelli di **€ 7.000,00**.

Biennio 2003 - 2004

- Borsa di studio al Dott. Massimo Iavarone per ricerche svolte presso il Centro Universitario Migliavacca del Policlinico di Milano di **€ 3.750,00**.
- Borsa di studio alla Dott.ssa Maria Luisa Parravicini per assistenza clinica ai pazienti con epatite virale svolte presso il Centro Universitario Migliavacca del Policlinico di Milano di **€ 13.250,00**.

Biennio 2005 – 2006

quattro progetti di ricerca scientifica

Il primo, di **€ 15.000,00** è uno studio coordinato dal professor Francesco Salerno dell'Università di Milano presso l'Ospedale clinicizzato di San Donato milanese, in collaborazione con il Centro Migliavacca dell'Ospedale Policlinico di Milano, diretto dal professor Massimo Colombo. Lo studio si propone di **valutare, in un gruppo di pazienti affetti da epatite cronica di tipo C e curati con farmaci anti-virali, la**

presenza e il grado di steatosi epatica e di insulino-resistenza. Scopo della ricerca, dunque, è quello di chiarire le situazioni che potrebbero favorire l'evoluzione dell'epatite cronica in cirrosi oppure ostacolare l'efficacia della terapia farmacologica a base di interferone.

Il secondo è uno studio che ha come obiettivo di valutare la **“Influenza dell'infezione da HBV ‘occulta’ sulla terapia farmacologica antivirale somministrata a pazienti con epatite cronica di tipo C”**. Come è noto, l'interazione tra la forma ‘occulta’ di epatite B e le altre patologie del fegato rappresenta uno dei temi di studio attualmente più importanti per l'epatologia mondiale. L'entità del finanziamento erogato a carico della COPEV è in questo caso di **€ 10.000**. Anche questo studio è stato promosso dal Dipartimento di gastroenterologia del Policlinico di Milano. (Dott.ssa Soffredini)

Il terzo si intitola **“Studio e caratterizzazione della cellula staminale nella sua evoluzione in senso rigenerativo e oncogenetico. Utilizzo dei dati raccolti per la prevenzione e cura delle malattie epatiche”**. Responsabili del progetto sono la Dott. Laura Porretti, della Fondazione Policlinico di Milano, ed il Dott. Daniele Prati dell'A.I.S.F. Nel 2006 sono stati erogati **€ 10.000,00**. Il progetto di ricerca sta proseguendo tuttora, in collaborazione con l'A.I.S.F. . Con le erogazioni del 2007, del 2008 e del 2009, ad oggi la Copev ha eseguito un finanziamento di **€ 40.000,00**.

Il quarto progetto riguarda il **“Monitoraggio della qualità e sicurezza della attività di day hospital dell'UO di Gastroenterologia. Utilizzo dei dati raccolti per implementare il sistema di qualità dell'Istituto e dell'area di Gastroenterologia”**. Per questo progetto sono state erogate nel 2005 - 2006 **€ 11.500,00** alla Dott.ssa Gandini **2007-2008**

E' proseguito lo **“Studio e caratterizzazione della cellula staminale nella sua evoluzione in senso rigenerativo e oncogenetico. Utilizzo dei dati raccolti per la prevenzione e cura delle malattie epatiche”**. Responsabili del progetto sono la Dott. Laura Porretti, della Fondazione Policlinico di Milano, ed il Dott. Daniele Prati dell'A.I.S.F.

2009

Sono già stati deliberati dalla Copev, per l'anno 2009, i contributi per le seguenti ricerche:

Laboratorio di Citometria ed Epatologia Sperimentale, presso il Dipartimento di Medicina Rigenerativa. IRRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena.

(Dott.ssa Laura Porretti)

Proseguimento dello studio sulla caratterizzazione della cellula staminale epatica nella

sua evoluzione in senso oncologico.

Relazione della dott.ssa Porretti

E' stato approvato il progetto di ricerca presentato dalla Dott.ssa Valeria Savasi, ginecologa presso l'Ospedale Sacco di Milano.

Sono in corso di istruttoria il progetto presentato dalla Dott.ssa Stefania Varchetta (Laboratorio di ricerca del Prof. Mario Mondelli), dalla Dott.ssa Gabriella Nebbia, epatologa pediatrica.

Nel 2009 con il contributo della COPEV sono stati pubblicati i seguenti lavori scientifici:

Stefania Varchetta e coll: Prospective study of Natural Killer Cell Phenotype in recurrent Hepatitis C Virus Infection following Liver Transplantation

Journal of Hepatology 50 (2009) 314-322

Barbara Oliviero e coll: Natural Killer Cell Functional Dichotomy in Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis C Virus Infection

Gastroenterology 2009; 137: 1151-1160

Massimo Cazzaniga e coll: The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome

Journal of Hepatology 51 (2009) 475-482

2010

Nel 2010 continuano le ricerche dell'anno 2009 in atto presso l'ospedale Policlinico di Milano (dssa Porretti e dr Caccamo), e quelle in corso all'Università di Pavia (Prof Mondelli).

Grazie al contributo COPEV sono stati pubblicati i seguenti lavori scientifici:

Laura Porretti e coll: Simultaneous Characterization of Progenitor Cell Compartments in Adult Human Liver

Cytometry A gennaio 2010

V. Savasi e coll: Hepatitis C Virus RNA Detection in different semen fractions of HCV/HIV-1 co-infected men by nested PCR

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (2010) in press

Barbara Oliviero e coll: Enhanced B Cell Differentiation and Reduced Proliferative Capacity in Chronic Hepatitis C and Chronic Hepatitis B Virus Infections

Journal of Hepatology (2010) in press.

2011

- Contributo di € **10.000** alla **Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore di Milano** per proseguire nello studio sulla caratterizzazione della cellula staminale epatica nella sua evoluzione in senso rigenerativo e oncogenetico.
Il contributo era stato erogato anche nel 2009 e 2010.
- Contributo di € **20.000** al **Policlinico San Matteo di Pavia** per ricerche nel campo delle Epatiti A e B presso i laboratori di infettivologia del Prof. Mario Mondelli.
- Contributo di € **12.500** alla **Dott.ssa Debora Bizzarro** per il progetto “Ruolo delle cellule staminali da cordone ombelicale umano nel modello murino di malattia di Crohn”.

Il progetto era diretto dalla Prof.ssa Patrizia Burra dell'Università di Padova.

2012

- Contributo di € **12.500** per proseguire nel progetto “Ruolo delle cellule staminali da cordone ombelicale umano nel modello murino di malattia di Crohn” della Prof.ssa Burra dell'Università di Padova.
- Contributo di € **40.000** alla **Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore di Milano** per la gestione dell'Ambulatorio del Centro Trapianti Fegato diretto dal Prof. Giorgio Rossi.

2013

- Contributo di € **40.000** alla **Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore di Milano** per la gestione dell'Ambulatorio del Centro Trapianti Fegato diretto dal Prof. Giorgio Rossi.

2014

- Contributo di € **20.000** alla **Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore di Milano** per la gestione dell'Ambulatorio del Centro Trapianti Fegato diretto dal Prof. Giorgio Rossi.

2015 / 2017

- Contributo di € **60.500** alla **Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore di Milano** per la gestione dell'Ambulatorio del Centro Trapianti Fegato diretto dal Prof. Giorgio Rossi.

2018

- Contributo di € **15.000** alla **Fondazione Il Sangue** per il progetto scientifico del Dr. Daniele Prati “Ridefinizione dei limiti di riferimento delle transaminasi ALT” per identificare la popolazione a basso rischio di malattia epatica e calcolare i

- nuovi limiti di riferimento, da applicare ai pazienti ambulatoriali con malattia epatica nota per valutare la performance in diversi contesti clinici.

2019

- Contributo di **€ 15.000** al **Laboratorio di Ricerca Preclinica e la UO Chirurgia Generale e Trapianto di Fegato della Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore di Milano** per la ricerca di tecniche di miglioramento per il mantenimento dell'organo prelevato dal donatore tramite il sistema della perfusione.

2020

- Nel 2020 L'Associazione COPEV è impegnata a sponsorizzare con **€ 15.000** la **ricerca del Prof. Lampertico**, Primario del reparto di Gastroenterologia ed Epatologia del Policlinico di Milano, per la compilazione di un registro relativo ai dati clinici dei pazienti con diagnosi di carcinoma Epatocellulare, che verrà incrementato con i dati riguardanti la storia della diagnosi della malattia, la sua evoluzione ed i trattamenti terapeutici erogati.

2021

- Borsa di studio a favore del **Dott. Gianluca Fornoni** per **€ 15.000,00**

2022

- Contratto di ricerca con il **Dott. Luca Del Prete** per **€ 15.000,00** per lo studio sulle macchine da perfusione per la conservazione dell'organo prelevato per il trapianto.

PER UN TOTALE DI € 560.531,94

IL TRAPIANTO DI FEGATO DALLA STORIA ALL' ATTUALITA'

La storia dei trapianti d'organo inizia molto lontano anche se poi i primi risultati positivi risalgono agli anni cinquanta.

Nel 1600 c'erano state le prime trasfusioni di sangue da animali a uomo con risultati ovviamente disastrosi tanto che l'opinione pubblica aveva bloccato lo sviluppo delle trasfusioni per oltre 150 anni; nel 1800 l'interesse per le trasfusioni anche da uomo a uomo si rinnovò ma sempre con risultati negativi. Si deve attendere sino al 1901 quando Karl Landsteiner vinse il premio Nobel perché aveva individuato i gruppi sanguigni. Le trasfusioni sono quindi un primo tentativo di trapianto da un organismo ad un altro anche se non si tratta di un organo solido.

Nel 1910 E. Hulmann fece il primo tentativo di trapianto di rene nel cane senza successo così come furono senza successo sei tentativi in sei anni di trapianto di rene nell'uomo da parte di un chirurgo ucraino Yuri Voronoy nel 1933.

In questi anni il rigetto non era conosciuto ed il problema dei trapianti d'organo era visto prevalentemente come un problema "tecnico".

Un importante contributo scientifico viene da Peter Medawar (colonnello dell'aeronautica inglese) durante la seconda guerra mondiale che si interessò al problema dei piloti ustionati trattati con innesti cutanei (prelevati da un altro soggetto) che dopo un apparente attecchimento a 7 – 10 giorni andavano in necrosi e fu il primo a pensare che alla base di tutto ci fosse un problema non tecnico ma immunologico. Nel 1954 Joseph Murray a Boston eseguì il primo trapianto di rene con successo perché era fra gemelli monocoriali e quindi avendo il ricevente un patrimonio genetico identico al donatore non ci sono problemi di rigetto e quindi non è necessaria la terapia immunosoppressiva. Inizia quindi l'era dell'immunosoppressione ma non erano disponibili farmaci specifici e quindi con risultati poco incoraggianti.

Ma veniamo ora al trapianto di fegato e l'Italia ha il primato del 1° trapianto di fegato sperimentale (nel cane) al mondo eseguito dal Professor Vittorio Staudacher nel 1952 al Policlinico di Milano. L'attività sperimentale venne poi continuata negli anni '60 '70 dal Professor Dinangelo Galmarini con grande caparbia e contro anche quello che era l'orientamento dell'epatologia italiana sino al 1982 quando in Italia ci fu l'autorizzazione ministeriale al trapianto clinico di fegato.

Il primo trapianto di fegato nell'uomo era stato eseguito dal Prof. T. Starzl nel 1963 a Denver (USA) in un bambino con atresia delle vie biliari che morì per emorragia durante l'intervento e si deve arrivare al 1967 per avere i primi trapianti di fegato con lunga sopravvivenza.

Una svolta nella storia di tutti i trapianti di organi solidi si ha a metà degli anni '80 quando si inizia ad utilizzare la ciclosporina A come farmaco antirigetto che cambia drasticamente i risultati con un notevole incremento dell'attività trapiantologica.

Nel 1983 presso l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano parte il 1° programma italiano di trapianto di fegato nel paziente adulto sotto la guida dei Proff. Galmarini e Fassati, con la mia presenza come giovane chirurgo. Seguono poi tanti altri primati: nel 1988 il 1°

programma pediatrico italiano, nel 1990 1° trapianto pediatrico per fibrosi cistica, 1993 1° split ex situ, 1998 1° split in situ, 1998 trapianto multiviscerale.

Ho avuto la fortuna di partecipare sin dal 1° trapianto del 1983 dopo anni di sperimentale ed attivamente sino al novembre 2021 quando sono andato in pensione, ma comunque poi rimasto come consulente; ho quindi vissuto la storia del trapianto di fegato in Italia, in particolare al Policlinico di Milano con tutte le evoluzioni ed i cambiamenti che si sono poi susseguiti negli anni.

Dal punto di vista tecnico per anni l'intervento veniva eseguito in circolazione extracorporea veno-venosa (CEC) ma ormai da anni praticamente mai con ovvi vantaggi sia di tempo operatorio che di complicanze da CEC. L'utilizzo della tecnica dello split liver che abbiamo iniziato nel 1993 come primi in Italia che permette di ottenere dal fegato del donatore una parte più piccola per un paziente pediatrico ed una più grande per un paziente adulto con notevole impatto sulla mortalità dei pazienti in lista (in ambito pediatrico la mortalità in lista è prossima allo zero). Si è anche introdotta la tecnica del cosiddetto "Splittone" dove il fegato di un donatore di grandi dimensioni viene diviso in due parti uguali con cui trapiantare due pazienti adulti di dimensioni medio/piccole. I trapianti split rappresentano circa il 6% dell'intera attività di trapianto di fegato. Nell'ottica della riduzione della mortalità dei pazienti in attesa nel corso degli anni si è anche progressivamente innalzata la soglia di accettazione per l'età del donatore con circa il 50% di età superiore a 70 aa. senza compromettere i risultati. Purtroppo la percentuale di opposizione alla donazione rimane alta (29% nel 2021).

Il trapianto di fegato da donatore vivente che ha lo scopo di alleggerire le liste di attesa è una procedura chirurgica in cui, un individuo sano, solitamente un familiare consanguineo o non consanguineo, dona una parte del proprio fegato ad un proprio caro portatore di una malattia cronica di fegato. Tale pratica però in Italia non ha avuto grande sviluppo nonostante i buoni risultati e rappresenta solo il 2.7% dei trapianti.

Sempre nell'ottica di avere più donatori dal 2015 si è iniziato ad utilizzare i donatori con arresto cardiaco. In questa particolare categoria di donatori, rispetto ai donatori con morte cerebrale, il rischio che gli organi prelevati soffrano a causa dell'ischemia a cui sono sottoposti è più alto. Per questo motivo, dopo la dichiarazione di decesso del donatore per arresto cardiaco la circolazione viene ripristinata con una CEC (circolazione extracorporea) e gli organi addominali vengono riperfusi per preservarne la qualità e recuperare il danno da ischemia. Dopo alcune ore di questa CEC il fegato viene prelevato, portato al Centro Trapianti e ricircolato in situ nelle **macchine da perfusione** per ricondizionare ed ottimizzare la qualità del fegato donato.

Le macchine da perfusione del fegato sono un campo in estrema espansione con enormi potenzialità di aumentare il pool di donatori dove la ricerca sia preclinica che clinica sono fondamentali.

Lo sviluppo di sistemi di perfusione di lunga durata, l'ottimizzazione del metabolismo ex-situ dell'organo, la sua valutazione in macchina da perfusione e la possibilità di applicare terapie innovative durante



questo periodo di preservazione sono gli argomenti più interessanti dal punto di vista della ricerca e che stiamo portando avanti anche con la sponsorizzazione COPEV.

In ambito preclinico il primo obiettivo è quello di prolungare la perfusione ex-situ del fegato e questo non può prescindere dalla comprensione del metabolismo dell'organo al di fuori del corpo umano.

Il gruppo di ricerca del Policlinico sta studiando gli eventi legati alla sintesi e distruzione di nutrienti, proteine e molecole energetiche gettando nuova luce su aspetti che vanno oltre lo sviluppo delle macchine da perfusione ma che porteranno nuove conoscenze sulla fisiopatologia epatica.

La nostra ricerca si pone l'obiettivo di valutare l'espressione di veicoli di danno e riparazione rilasciati dall'organo stesso (extracellular vesicles) durante la perfusione. Come risaputo, il fegato è in grado di rigenerare e le extracellular vesicles potrebbero essere implicate nella riparazione e rigenerazione del fegato durante la perfusione dinamica ex-situ.

L'ovvio obiettivo successivo è quello di poter incrementare con farmaci e trattamenti cellulari la funzione del fegato prelevato pre-trapianto.

I risultati preliminari sono incoraggianti e dimostrano una capacità delle cellule staminali e loro derivati di influenzare metabolismo e funzione del fegato.

L'applicazione clinica dei risultati di queste ricerche è ancora in una fase sperimentale ma le collaborazioni nazionali ed internazionali che abbiamo con gruppi che portano avanti le stesse ricerche sono importanti per una rapida traslazione clinica.

In questo percorso di ricerca è fondamentale la facility del Centro Ricerche Precliniche del nostro Ospedale diretto dal Dr. Gatti dove è possibile portare avanti tutta la parte preclinica ed incrementare qualità e velocità di traslazione clinica.

Tornando alla clinica in questi quasi 40 anni ho vissuto anche tutta l'evoluzione ed i cambiamenti che ci sono stati nelle indicazioni al trapianto. Un cambiamento storico c'è stato per i pazienti HCV positivi che per molti anni hanno rappresentato più del 50% della lista di attesa. La recidiva di epatite C accadeva praticamente nel 100% dei trapiantati e nel corso degli anni (pochi) riportava il paziente ad un stato cirrotico con necessità di ritrapianto o morte. La terapia medica possibile era solo con l'interferone che dalla maggior parte di questi pazienti non era tollerato e comunque con risultati molto scarsi. Ebbene nel 2015 vengono introdotti per la cura dell'epatite C i DAA (Direct Antiviral Agents) che hanno portato a risultati eccezionali e tutti i pazienti HCV positivi arrivano al trapianto negativi e quindi senza ricorrenza dell'epatite sul fegato trapiantato. Si pensava che i DAA avrebbero ridotto la necessità di trapianto in quanto molti HCV positivi trattati non avrebbero più avuto necessità di trapianto ma, consensualmente alla sindrome metabolica che è sempre più diffusa nella popolazione, aumenta la prevalenza di NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) e di NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) e quindi di cirrosi ed epatocarcinoma e questa è fra le principali cause di trapianto nei giorni nostri e nell'immediato futuro.

Anche l'approccio al paziente con cirrosi alcolica è drasticamente cambiato; per anni vigeva la cosiddetta regola dei 6 mesi per cui un paziente doveva avere una astinenza di almeno sei mesi prima di essere messo in lista. Questo perché si presumeva che tale periodo/regola fosse una predizione di astinenza post-trapianto ed anche un eventuale

miglioramento dell'epatopatia legato alla non assunzione di alcool e quindi perdita della necessità del trapianto. In realtà questa regola si è visto che non garantiva la non recidiva dell'alcolismo ed inoltre gli epatopatici gravi non erano in condizione di aspettare 6 mesi e quindi morivano.

Attualmente l'alcolista al fine del trapianto necessita di una valutazione multidisciplinare (tossicologo, psichiatra, psicologo e assistente sociale) per identificare le problematiche, selezionare i pazienti e ridurre il rischio di non aderenza post-trapianto e quindi lo scompenso epatico ha maggiore rilevanza rispetto al periodo di astinenza pre-trapianto. Negli ultimi anni si è anche iniziato a trapiantare pazienti con intossicazione acuta da alcool ed in alcuni casi si tratta della cosiddetta "acute on chronic" dove un paziente con una epatopatia alcolica di grado moderato si scompensa per un abuso acuto o addirittura persone non epatopatiche che vanno incontro ad una insufficienza epatica acuta per una intossicazione alcolica.

Ci sono però molte altre cause che possono portare ad una insufficienza epatica fulminante con necessità quindi di un trapianto in tempi brevissimi. Mi riferisco alle epatiti fulminanti da virus B che vediamo non più negli italiani, perché vaccinati, ma per i fenomeni di immigrazione da paesi che non hanno l'obbligo di vaccinazione. L'avvelenamento da funghi (*Amanita Phalloides*) è un'altra possibile causa di insufficienza epatica fulminante così come il paracetamolo utilizzato impropriamente ad alto dosaggio tanto è vero che viene anche utilizzato a scopo suicida.

Per quanto riguarda i tumori primitivi del fegato sono sempre numerosi i trapianti per epatocarcinoma anche con un certo allargamento dei criteri di selezione ma di grande rilievo e di recente introduzione è la possibilità in casi selezionati di trapiantare pazienti con metastasi epatiche da tumori del colon-retto.

Anche la gestione del post trapianto è cambiata negli anni in molti campi, mi riferisco in particolare alla prevenzione/trattamento del rigetto ma anche dal punto di vista delle infezioni con il problema dei germi multi resistenti che sono sempre più presenti negli ospedali e particolarmente pericolosi in pazienti immunodepressi tanto è vero che il ruolo dell'infettivologo è fondamentale.

Il problema del rigetto acuto è andato sempre diminuendo con una tendenza negli anni a ridurre l'immunosoppressione pensando ai risultati a lunga distanza e ridurre gli effetti collaterali della terapia antirigetto. Nelle fasi iniziali si era molto preoccupati del rigetto per cui si manteneva alto il livello di immunosoppressione ma poi si è capito che il fegato, rispetto ad altri organi, ha una minore tendenza a rigettare per cui ci si accontenta di livelli immunosoppressivi molto inferiori e questo con notevole vantaggio sugli effetti collaterali di tali farmaci. Inoltre avere a disposizione diversi tipi di farmaci permette anche una immunosoppressione mirata al singolo paziente.

Il carico di lavoro degli epatologi che seguono i pazienti prima e dopo il trapianto è sempre maggiore e con le sopravvivenze a lunghissima distanza si trovano ad avere a che fare con persone trapiantate che "invecchiano" con problematiche che insorgono legate anche all'età e che comportano quindi il coinvolgimento di vari specialisti come cardiologi, nefrologi, infettivologi, oncologi, endocrinologi e radiologi.

Si è sempre più sentita la necessità del supporto degli psichiatri, psicologi ed assistenti sociali sia nel pre che nel post trapianto anche perché ci vengono riferiti sempre più frequentemente pazienti con disagio sociale familiare economico e questo anche legato ai fenomeni di immigrazione coinvolgendo anche i servizi sul territorio.

La casistica dell'Unità Operativa Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato del Policlinico di Milano dal 1983 è di 1470 trapianti di fegato e 28 trapianti combinati di fegato e rene con risultati ottimali e sopravvivenza a 10 anni del 71%. Molti pazienti hanno superato i 20 anni di sopravvivenza ed alcuni anche i 30.



Da sottolineare l'ottima qualità di vita dei pazienti trapiantati che possono tornare ad una vita lavorativa e sociale normale. Molte pazienti che erano state trapiantate in età pediatrica hanno poi avuto gravidanze e



molti maschi sono diventati papà.

Presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato si eseguono anche interventi di chirurgia generale ad impronta prevalente epatobiliopancreatica. L'esperienza ottenuta con l'attività di trapianto ha permesso di traslarla anche nel campo di questa chirurgia specialistica per interventi particolarmente complessi che sono possibili anche per sale operatorie particolarmente attrezzate, anestesisti, terapia intensiva e personale di sala operatoria e di degenza dedicati.

Sicuramente con l'Associazione COPEV abbiamo trovato un connubio che nel corso degli anni ci ha portato notevoli vantaggi sia dal punto di vista dell'assistenza clinica che della ricerca e per la logistica dei pazienti. Anche tutte le sponsorizzazioni, oltre alle nostre, che COPEV ha sempre garantito per l'Epatologia, con cui formiamo una Liver Unit funzionale, hanno indirettamente contribuito alla nostra crescita per la comunità di intenti che abbiamo con il gruppo degli epatologi.

COPEV è stata fondamentale per i nostri pazienti per l'attenzione che ha loro riservato. Penso solo alla Casa di Accoglienza Beatrice Vitiello, che è nata nel 1/12/2003 ed attiva sino al gennaio 2018, che nelle sue 10 stanze accoglieva i pazienti ed i loro accompagnatori che poi avevano accesso diretto al Policlinico per i frequenti controlli subito dopo la dimissione dal trapianto.

Prof. Giorgio Rossi
U.O. Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato
(02.55033424)
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico Milano



Viaggio al Polo sud l'anno dopo il trapianto

BRIDGE

Pubblichiamo l'ultima classifica cumulata fino al Novembre 2022 per i primi 10 giocatori.

COPEV, CUMULATA 6 TORNEI - ANNO 2022-23									
Pos	Giocatore	Punti	Presenze	12.9	3.10	17.10	7.11	21.11	12.12
1	GORINI MARINA GUETTA	34	6	5	7	8	4	6	4
2	DANESI DANIELA	31	5	5	8	4		7	7
3	CANTONI MARINA	29	5		6	7	7	3	6
4	VENTURA CRISTINA	25	5	3		5	3	7	7
5	CANTONI GIANFRANCO	24	4		6	7	5		6
5	TESSI DONATELLA	24	6	3	2	2	3	6	8
7	LOTTI CRIVELLI LAURA	21	4	8	4	8			1
7	VANDONI IOLANDA	21	6	6	1	6	2	3	3
9	GARAMPELLI FABRIZIO	20	4		5	4	6	5	
9	CORICELLI VERA	20	4	4	7		7		2

Vi comunichiamo le date dei prossimi Tornei di Bridge del 2023 fino a Pasqua:

- **23 Gennaio**
- **06 Febbraio**
- **20 Febbraio**
- **06 Marzo**
- **20 Marzo**
- **03 Aprile**



Dall'anno prossimo i tornei si svolgeranno alla Canottieri Olona (Alzaia Naviglio Grande, 146 Telefono: 02 4895 1494) sempre diretti da Nicoletta Gentile, con inizio alle ore 15,30.

Vi è un ampio parcheggio con prezzo convenzionato di € 5,00.

Vi aspettiamo numerosi!

Rinnovate l'iscrizione alla COPEV

C/C POSTALE

CONTI CORRENTI POSTALI - Ricevuta di Versamento -	BancoPosta	CONTI CORRENTI POSTALI - Ricevuta di Accredito -	BancoPosta
€ sul C/C n. 24442204	di Euro	€ sul C/C n. 24442204	di Euro
IMPORTO IN LETTERE		TD 451 IMPORTO IN LETTERE	
INTESTATO A		INTESTATO A	
ASSOC.NE ITALIANA COPEV ONLUS- PREV.NE EPATITE VIRALE B. VITIELLO		ASSOC.NE ITALIANA COPEV ONLUS- PREV.NE EPATITE VIRALE B. VITIELLO	
CAUSALE		CAUSALE	
ESEGUITO DA		ESEGUITO DA	
VIA - PIAZZA		VIA - PIAZZA	
CAP		CAP	
LOCALITA'		LOCALITA'	
<small>AVVERTENZE Il Bollettino deve essere compilato in ogni sua parte (con inchiostro nero o blu) e non deve recare abrasioni, correzioni o cancellature. La causale è obbligatoria per i versamenti a favore delle Pubbliche Amministrazioni. Le informazioni richieste vanno riportate in modo identico in ciascuna delle parti di cui si compone il bollettino.</small>	<small>BOLLO DELL'UFFICIO POSTALE</small>	<small>BOLLO DELL'UFFICIO POSTALE codice bancoposta</small>	<small>IMPORTANTE: NON SCRIVERE NELLA ZONA SOTTOSTANTE importo in euro numero conto tipo documento</small>
IMPORTANTE: NON SCRIVERE SUL RETRO DELLA RICEVUTA DI ACCREDITO			24442204< 451>

Vi ricordiamo la scelta del 5x1000 per la prossima dichiarazione dei redditi.

Non costa niente ed aiuta la ricerca.

IBAN

IT51D056 9601 6120 00003200X56

Grazie!

L'ultima pagina riporta i nostri riferimenti medici



ASSOCIAZIONE ITALIANA COPEV – ETS
PER LA PREVENZIONE E CURA DELL' EPATITE VIRALE "BEATRICE VITIELLO"
Via Pantano, 2 – 20122 Milano
segreteria@copev.it – 02.653044

I Soci possono rivolgersi

Per **informazioni mediche**:

- Prof. **Luigi Rainiero Fassati**, già Direttore del Centro Trapianti del Policlinico di Milano: luigi.rainiero.fassati@unimi.it

Per **malattie epatiche** al Centro Milgliavacca del Policlinico di Milano:

- Prof. **Pietro Lampertico**: pietro.lampertico@unimi.it
- Dott.ssa **Francesca Donato**: francesca.donato@policlinico.mi.it
- Dott.ssa **Roberta D'Ambrosio**: roberta.dambrosio@policlinico.mi.it
- Dott. **Massimo Iavarone**: massimo.iavarone@policlinico.mi.it

Per **malattie del sangue e trasfusioni**:

- Dott. **Daniele Prati**, Direttore del Dipartimento di Medicina Trasfusionale del Policlinico di Milano: daniele.prati@policlinico.mi.it

Per **pediatria**:

- Dott.ssa **Gabriella Nebbia**, Clinica Pediatrica De Marchi:
gabriella.nebbia@policlinico.mi.it

Per **chirurgia addominale**:

- Prof. **Giorgio Rossi**: giorgio.rossi@unimi.it
- Dott. **Lucio Caccamo**: lucio.caccamo@policlinico.mi.it

Per **malattie infettive**:

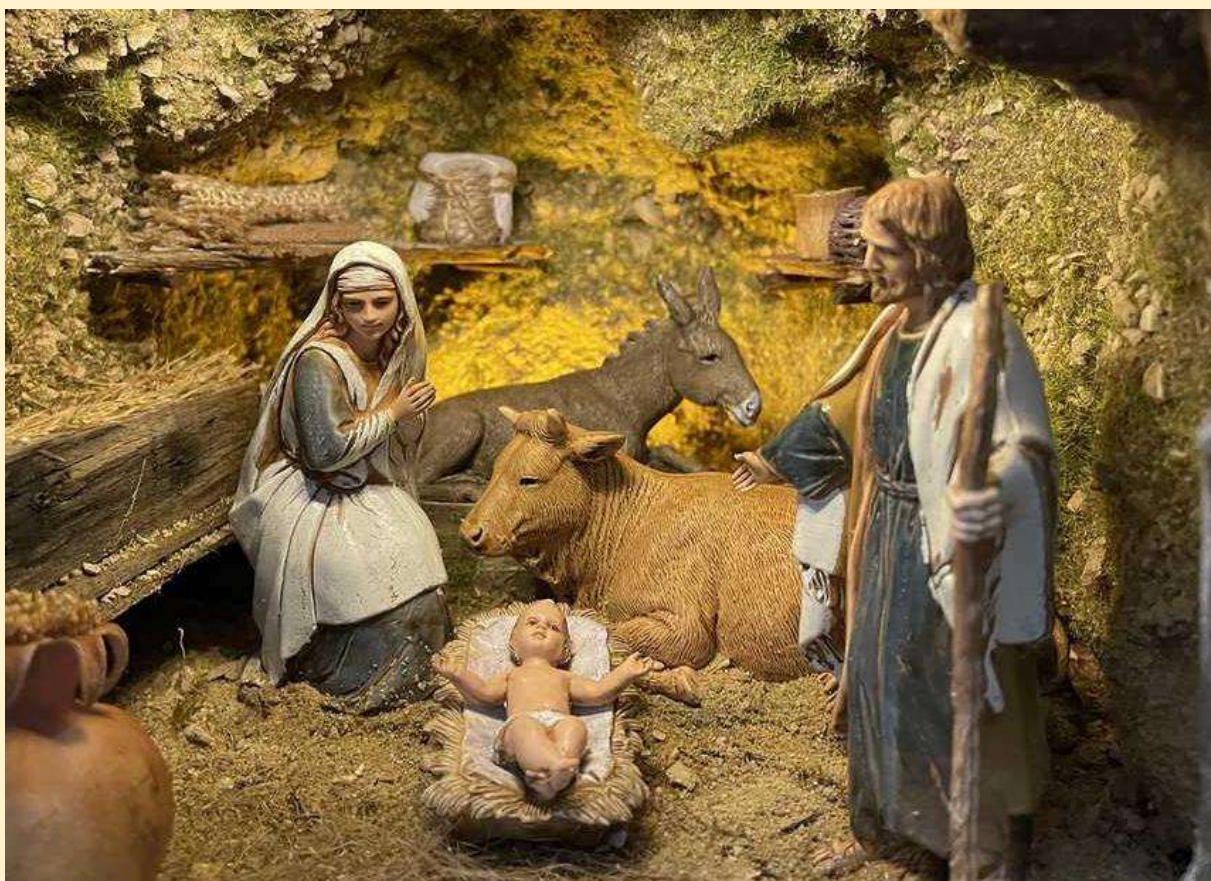
- Prof. **Mario Mondelli**, Ordinario di Malattie Infettive all'Università di Pavia:
mario.mondelli@unipv.it

Per **Roma**:

- Dott. **Giuseppe Cerasari**, già Primario Epatologo all'Ospedale San Camillo di Roma: gcerasari@hotmail.com

COPEV NEWS

*AUGURA A TUTTI
BUON NATALE
E BUON ANNO!*



Restiamo in attesa delle Vostre iscrizioni.

ALLEGATO

LA DIAGNOSI E LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA EPATITE DELTA

Introduzione

L'infezione da HDV causa la più grave forma di epatite virale cronica, con tassi di progressione verso cirrosi ed epatocarcinoma (HCC) notevolmente maggiori rispetto alla moninfezione HBV. Il virus HDV richiede la presenza di HBV per dar luogo al virione completo in grado di infettare gli epatociti e causare malattia epatica.

La prevalenza di HDV in Italia è stimata essere il 3.2% nella popolazione HBsAg positiva e il 9.3% negli epatopatici cronici HBsAg positivi in follow-up clinico (10.000 pazienti circa); percentuali maggiori si registrano in pazienti provenienti dall'est Europa, il subcontinente indiano o altre aree dove la malattia è endemica.

La gestione dei pazienti con epatite cronica D richiede una precisa caratterizzazione virologica sia per HBV che per HDV e la stadiazione del danno epatico, come da raccomandazioni delle linee guida. Al momento, trovano indicazione le seguenti opzioni terapeutiche:

- 1) interferone peghilato alfa (pegIFN α) in grado di avere un effetto antivirale immunomodulante sia su HBV che HDV,
- 2) bulevirtide, un nuovo antivirale specifico per HDV in grado di bloccare l'ingresso del virus negli epatociti e quindi la diffusione della infezione nel fegato. Gli analoghi nucleos(t)idici (NUC), in grado di bloccare la replicazione di HBV, non hanno efficacia diretta contro HDV.

Vista la rapida progressione della malattia da HDV verso forme avanzate di cirrosi, si ritiene che i pazienti con epatite cronica Delta (CHD) debbano essere seguiti presso centri epatologici con documentata esperienza nella gestione dei pazienti con epatite virale e accesso alla diagnostica di secondo livello (ie. centri con esperienza nella gestione dei pazienti con epatite da HBV e accesso ai test di laboratorio per HDV). È fondamentale inoltre che questi centri abbiano uno stretto collegamento con i centri trapianto di fegato di riferimento a livello regionale per il referral dei pazienti con malattia HDV scompensata o con HCC. Tutti i centri autorizzati a livello regionale a prescrivere antivirali diretti contro HCV (DAA) che presentano queste caratteristiche possono essere considerati come il setting ideale per il referral e la gestione di pazienti con CHD.

Diagnosi e monitoraggio dell'infezione cronica da HDV

- Diagnosi iniziale

Il reale tasso di ricerca per HDV in pazienti con infezione cronica HBV non è noto, ma dati del registro PITER coordinato da ISS/AISF/SIMIT mostrano come il 26% della coorte HBV non sia stata testata per HDV. In quest'ottica si riportano le seguenti raccomandazioni.

- Tutti i soggetti HBsAg positivi devono essere testati per gli anticorpi anti-HDV almeno una volta nel corso della loro storia clinica. Il test di screening consigliato misura gli anti-HDV totali (IgG + IgM).
- In caso di positività anti-HDV, si raccomanda di eseguire la rilevazione e la quantificazione dell'HDV-RNA sierico. Un test anti-HDV positivo accompagnato da HDV-RNA sierico rilevabile definisce l'infezione cronica da HDV. Non è raccomandato l'utilizzo di test HDV-RNA solo qualitativi. Per il dosaggio quantitativo dell'HDV-RNA, si raccomanda l'utilizzo di test commercialmente disponibili, ben validati e di alta sensibilità.

- In soggetti con positività per anti-HDV, la negatività dell'HDV-RNA va interpretata con cautela, particolarmente in coloro che provengano da paesi africani o asiatici dove circolano genotipi HDV peculiari. Laddove il quadro clinico lo indichi, si raccomanda di ripetere la quantificazione con saggi alternativi di dimostrata sensibilità.
- Contestualmente alla quantificazione dell'HDV-RNA, si raccomanda una completa caratterizzazione virologica per HBV (HBsAg quantitativo, HBeAg/anti-HBe, HBV-DNA quantitativo). La replicazione di HDV sopprime del tutto o in parte la replicazione di HBV, in maniera continua o fluttuante; in taluni casi si realizza un equilibrio replicativo dinamico tra i due virus.
- La caratterizzazione dell'infezione cronica da HDV potrebbe essere completata con la determinazione del genotipo virale, anche se questa analisi non è attualmente raccomandata in pratica clinica.
- La determinazione sierica dell'antigene Delta (HDAg) non è al momento raccomandata nella gestione dei pazienti con HDV.

- Monitoraggio

- Il monitoraggio virologico dei pazienti con HDV si basa sulla quantificazione dell'HDV-RNA. Non è necessario ritestare gli anti-HDV in pazienti già HDV-RNA positivi. Non è al momento neanche consigliato dosare specificamente le IgM anti-HD. È opportuno che il monitoraggio della viremia avvenga utilizzando preferibilmente sempre lo stesso metodo eseguito sempre presso lo stesso centro per ridurre la variabilità tra i saggi.
- Nei pazienti con infezione cronica da HDV che non ricevono trattamento antivirale specifico per HDV, si raccomanda di monitorare l'HDV-RNA una volta all'anno, a meno di specifiche situazioni cliniche, per ottenere indicazioni sull'andamento virologico dell'infezione.
- Nei pazienti con epatite cronica da HDV che ricevono terapia antivirale contro HDV, si raccomanda la quantificazione di HDV-RNA ad intervalli di 2-4 mesi per definire la risposta virologica al trattamento.
- Il monitoraggio dei pazienti con infezione cronica Delta prevede anche la completa e periodica caratterizzazione virologica per HBV: HBsAg quantitativo, HBeAg/anti-HBe, quantificazione di HBV-DNA.

Come caratterizzare e stadiare la malattia

La caratterizzazione e la stadiazione della malattia da HDV non differiscono in maniera significativa da quelle indicate per qualsiasi paziente epatopatico e si pongono i seguenti obiettivi:

- 1) caratterizzazione virologica completa di HBV/HDV (HBsAg quantitativo, HBeAg/anti-HBe, HBV-DNA quantitativo, anti-HDV totali, HDV-RNA quantitativo) per definire il profilo replicativo dei due virus,
- 2) caratterizzazione clinica per definire lo stadio di fibrosi, la prognosi, l'indicazione alla terapia antivirale, la sorveglianza per HCC e la gestione dell'ipertensione portale.

Per la gestione della malattia da HBV si rimanda alle indicazioni delle linee guida attualmente in uso. In generale, le indicazioni alla terapia contro HBV con NUC in pazienti con CHD sono in linea con le raccomandazioni per i pazienti con sola epatite cronica B (CHB). Tuttavia, in pazienti che iniziano un trattamento anti-HDV specifico, le indicazioni alla somministrazione di NUC potrebbero

essere estese anche a pazienti con basse viremie da HBV. Alla valutazione della severità della epatite cronica da HDV concorrono tutti gli strumenti epatologici disponibili e normalmente utilizzati per qualunque altro paziente epatopatico: esame clinico, parametri biochimici, marcatori

non invasivi di fibrosi, biopsia in casi selezionati, ecografia addominale semestrale per la sorveglianza di HCC, EGDS per la ricerca di varici esofagee.

L'European Association for the Study of the Liver (EASL) ha da non molto aggiornato le linee guida sull'impiego dei test non invasivi per identificare e stratificare la malattia epatica cronica, senza dare indicazioni specifiche per la CHD. L'impiego dei test non invasivi non è ancora completamente validato nella malattia da HDV; purtuttavia valori elevati di stiffness epatica all'elastografia (FibroScan) sono indicativi della gravità della CHD.

Sono consigliati i seguenti cutoff:

- <8-10 KPa per escludere la presenza di fibrosi avanzata
- >12-15 KPa per la diagnosi di fibrosi avanzata.

Un valore di elastografia >14KPa in pazienti HDV ha una specificità per cirrosi epatica dell'86%.

È raccomandato iniziare la sorveglianza ecografica per HCC in tutti i pazienti con segni clinici di cirrosi e in coloro con elastografia >12 KPa. Pur in assenza di studi specificamente condotti in pazienti con HDV si consiglia di eseguire una EGDS per ricerca di varici esofagee nei soggetti con elastografia >20 KPa o conta piastrinica <150.000.

La biopsia epatica, per quanto non necessaria in tutti i pazienti, può fornire indicazioni prognostiche aggiuntive in quanto può caratterizzare il grado di infiammazione e/o la presenza di altre patologie epatiche associate a più rapida progressione di malattia (steatoepatite).

Terapia antivirale

I NUC entecavir e tenofovir (TDF o TAF) non modificano la viremia HDV. La terapia con un NUC è raccomandata in caso di persistente replica di HBV, in particolare se con valori rilevabili vicini o superiori a 2.000 UI/mL; in presenza di cirrosi vanno somministrati anche in pazienti con bassi livelli di HBV-DNA allo scopo di evitare flare di citonecrosi indotti da HBV e ridurre il rischio di HCC.

Il pegIFN α è stato l'unico trattamento disponibile fino ad ora per i pazienti con CHD. Alla dose standard di 180 μ g per via sottocutanea una volta alla settimana per 48 settimane, è in grado di ridurre o azzerare la viremia HDV e normalizzare i valori di ALT in 17-47% dei pazienti; tuttavia solo il 25% dei pazienti mantiene la risposta a 24 settimane dopo la fine del trattamento; il tasso di recidive aumenta durante i 5 anni successivi. La combinazione con tenofovir non migliora l'efficacia. La presenza di cirrosi scompensata è una controindicazione assoluta all'uso di pegIFN α ; nella cirrosi compensata la presenza di segni di ipertensione portale (segni ecografici, presenza di varici esofagee) rappresenta una ulteriore controindicazione. L'uso di pegIFN α va preceduto da un attento screening per tireopatia, autoimmunità, precedente intolleranza; in corso di terapia va monitorata l'insorgenza degli abituali eventi avversi da IFN. La risposta sostenuta ad un ciclo di terapia con pegIFN α si associa ad una ridotta progressione della malattia epatica.

Bulevirtide (BLV) è un inibitore dell'entrata del virus HDV nell'epatocita. È stato autorizzato da EMA nel luglio 2020 alla dose di 2 mg/die per via sottocutanea per il trattamento dei pazienti con CHD compensata. In Italia, l'utilizzo di BLV in monoterapia alla dose di 2 mg/ die è stato per un periodo regolato da un uso compassionevole nominale (farmaco fornito

gratuitamente da Gilead Sciences) che prevedeva la compilazione di un form specifico e l'autorizzazione nominale da parte dei Comitati Etici (CE) dell'Ospedale a cui fa riferimento il

medico richiedente. L'autorizzazione da parte del CE doveva essere rinnovata ogni 6 mesi. Le indicazioni per richiedere questo farmaco (luglio 2022) erano molto restrittive: poteva essere richiesto solo per pazienti con cirrosi compensata (Child A5-A6) HDV correlata, con almeno una delle seguenti condizioni: varici esofagee e/o gastriche o piastrinopenia (< 100.000) o altri segni di

ipertensione portale significativa (per esempio splenomegalia). Quindi BLV non poteva essere richiesto per i pazienti con cirrosi scompensata (Child B o C) e nemmeno per i pazienti con malattia epatica più lieve, cioè senza cirrosi compensata. La somministrazione di 48 settimane di BLV monoterapia normalizza le ALT in circa il 50% dei pazienti, riduce la viremia (HDV-RNA) di almeno 2 logaritmi in circa il 70% dei pazienti, sopprime completamente la replicazione virale (HDV-RNA < 10 U/ml) in circa il 20% dei casi ed induce una risposta combinata (normalizzazione ALT e riduzione di almeno di 2 logaritmi di viremia) in circa il 45% dei pazienti. Questo trattamento riduce di circa 2 logaritmi la replicazione virale anche nel fegato; nel 30-50% dei casi la colorazione per HDAg è negativa e la replicazione virale è assente. Per quanto riguarda la durata di terapia, studi recenti dimostrano che il trattamento non può essere sospeso dopo 48 settimane. Al momento, la durata ideale non è nota. L'EMA (European Medicines Agency) raccomanda di continuare questa terapia fino a quando si osserva un beneficio clinico. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la somministrazione di BLV determina un aumento significativo ma asintomatico degli acidi biliari circolanti, aumento che è compatibile con il meccanismo di azione del farmaco. Gli effetti a lungo termine (>48 settimane) dell'aumento degli acidi biliari sono al momento sconosciuti.

Raccomandazioni aggiuntive

Al momento della stesura di questo documento (settembre 2022), il protocollo per l'uso compassionevole di bulevirtide, già molto restrittivo dal punto di vista clinico, è stato sospeso. Vista la rapida progressione della CHD se non trattata, le numerose controindicazioni e limitazioni all'utilizzo del pegIFN α e l'assenza di altre terapie approvate, questo gruppo di esperti auspica:

- la ripresa dell'uso compassionevole nominale gratuito di bulevirtide in pazienti con CHD avanzata
- l'estensione dell'utilizzo di questo farmaco a tutti i pazienti con cirrosi compensata (indipendentemente dalla presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa come da indicazioni attuali) ed anche a tutti i pazienti con CHD con fibrosi epatica estesa e/o elevati indici infiammatori
- l'approvazione della domanda di rimborsabilità di bulevirtide da parte di AIFA.

Documento redatto nel Novembre 2022 da AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) e SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali).