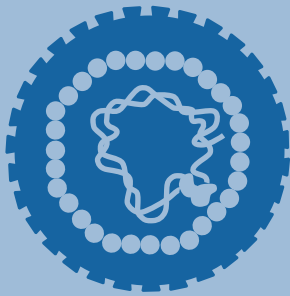


SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

INDICAZIONI OPERATIVE **AISF** E **SIMIT** PER LA DIAGNOSI E LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA **EPATITE DELTA**



Alessio Aghemo, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

Massimo Andreoni, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Giovanni Battista Gaeta, Azienda Ospedaliera Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

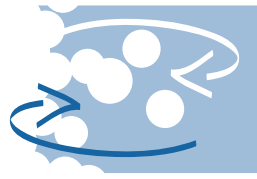
Anna Maria Geretti, Fondazione PTV - Policlinico Tor Vergata, Roma

Pietro Lampertico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Claudio M. Mastroianni, Sapienza Università di Roma, Roma

Valentina Svicher, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Novembre 2022



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

INDICAZIONI
OPERATIVE **AISF**
E **SIMIT** PER
LA DIAGNOSI E
LA GESTIONE CLINICA
DEL PAZIENTE AFFETTO
DA **EPATITE DELTA**

Indice

Razionale del documento	pag. 2
Introduzione	pag. 2
Diagnosi e monitoraggio dell'infezione cronica da HDV	pag. 3
Come caratterizzare e stadiare la malattia	pag. 5
Terapia antivirale	pag. 6
Raccomandazioni aggiuntive	pag. 8
Bibliografia	pag. 9



Razionale del documento

L'arrivo di nuovi trattamenti per i pazienti affetti da epatite cronica da virus Delta (HDV) in grado di interferire con il ciclo vitale di questo virus, con conseguente miglioramento degli indici di necrosi epatica e dell'andamento della malattia stessa, ha spinto AISF (*Associazione Italiana per lo Studio del Fegato*) e SIMIT (*Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali*) a generare delle indicazioni operative con l'obiettivo di fornire raccomandazioni pratiche sulla diagnosi e cura dei pazienti con HDV.

Il documento verrà aggiornato regolarmente in modo da riflettere i progressi attesi nei prossimi mesi/anni per questa patologia.

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.

***Nota bene.** *Nel caso in cui il dosaggio quantitativo dell'HDV-RNA venga eseguito da un centro di riferimento, si raccomanda di concordare con il centro le modalità di spedizione del materiale biologico.*



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 cli-



nici 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.



Bibliografia

1. **Coco B, Tosti ME, Raimondo G, et al.** Epidemiological, virological and clinical profile of HBsAg positive individuals in Italian hospital settings; interim results of the HBV/HDV PITER cohort. *Dig Liv Dis.* 2022;54(suppl1):S15-S16.
2. **Degasperi E, Anolli MP, Colonna S, et al.** SAT429 – Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in HDV patients with compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;77:S868
3. **de Lédighen V, Metivier S, Bardou-Jacquet E, et al.** SAT373 - Treatment with bulevirtide in patients with chronic HBV/HDV coinfection. Safety and efficacy at month 18 in real-world settings. *J Hepatol.* 2022;77:S840.
4. **European Association for the Study of the Liver.** Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:360-398.
5. **European Association for the Study of the Liver.** Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75:659-689.
6. **Fontaine H, Fougerou-Leurent C, Gordien E, et al.** OS093 - Real life study of bulevirtide in chronic hepatitis delta: Preliminary results of the ANRS HD EP01 BuleDelta prospective cohort. *J Hepatol.* 2022;77:S72.
7. **Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H.** Bulevirtide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis Delta: from clinical trials to real life studies. *J Hepatol.* 2022;77(5):1422-30.
8. **Le Gal F, Brichtler S, Sahli R, et al.** First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology.* 2016;64(5):1483-1494.
9. **Loglio A, Ferenci P, Uceda Renteria SC, et al.** Safety and effectiveness of up to 3 years' bulevirtide monotherapy in patients with HDV-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(2):464-469.
10. **Roulot D, Brichtler S, Layese R, et al.** Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020;73(5):1046-1062.
11. **Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, et al.** Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol.* 2010; 52:658-664.
12. **Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al.** The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73:523-532.
13. **Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, et al.** GS006 - Efficacy and safety of bulevirtide monotherapy given at 2 mg or 10 mg dose level once daily for treatment of chronic hepatitis delta: Week 48 primary end point results from a phase 3 randomized, multicenter, parallel design study. *J Hepatol.* 2022;77:S4-S5.
14. **Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al.** Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol.* 2019;70(5):1008-1015.

