

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

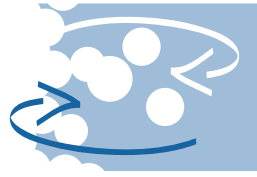
Pietro Lampertico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Claudio M. Mastroianni, Sapienza Università di Roma, Roma

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

Marzo 2023

Updated



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 operative sul trattamento della CHD	pag. 8
Bibliografia	pag. 10



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 monoinfezione 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 (BLV), 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 e di 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 (ETV) 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 per anni l'unico trattamento disponibile per i pazienti con CHD, per quanto mai approvato per l'indicazione dalle autorità regolatorie. 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 recidiva aumenta durante i 5 anni successivi fino al 50% dei casi. La combinazione con tenofovir non migliora l'efficacia. PegIFN α è controindicato nei pazienti con cirrosi scompensata o con precedenti episodi di scompenso ed anche nei pazienti con cirrosi compensata e presenza di segni di ipertensione portale (segni ecografici, presenza di varici esofagee). L'uso di pegIFN α va preceduto da un attento *screening* per tireopatia, autoimmunità, precedente intolleranza e in generale per patologie concomitanti; in corso di terapia va monitorata l'insorgenza degli abituali eventi avversi da IFN. La risposta virologica sostenuta ad un ciclo di terapia con pegIFN α si associa ad una ridotta progressione della malattia epatica.

Bulevirtide è un inibitore dell'entrata di 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 bulevirtide in monoterapia alla dose di 2 mg/ die è stato approvato da AIFA ed ammesso alla rimborsabilità in Classe A (G.U. n.20 del 25/01/2023), con l'indicazione per il "trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata". Bulevirtide è controindicato nei pazienti con malattia scompensata (Child Pugh Score \geq B7) e nelle pazienti in gravidanza. Le donne in età fertile trattate con bulevirtide devono adottare misure contraccettive. Bulevirtide (Hepcludex®) è disponibile in confezioni da 30 flaconi, contenenti 2 mg di principio attivo in polvere, per uso iniettabile sottocutaneo con somministrazione giornaliera. Bulevirtide può essere iniettato in sedi come la parte superiore della coscia o l'addome; è necessario impartire un addestramento adeguato ai pazienti che si autosomministrano il prodotto al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni in sede di iniezione.

La somministrazione per 48 settimane di bulevirtide monoterapia normalizza le ALT in circa il 50% dei pazienti, riduce la viremia (HDV-RNA) di almeno 2 log₁₀ in circa il 70% dei pazienti, sopprime completamente la replicazione virale (HDV-RNA <6-10 U/ml) in circa il 20% dei casi ed induce una risposta combinata (normalizzazione ALT e riduzione di almeno di 2 log₁₀ di viremia) nel 30-50% dei pazienti. Il trattamento riduce di circa 2 log₁₀ la carica virale anche nel fegato; nel 50% dei casi l'HDAG non è più rilevabile nel tessuto da biopsia epatica. Risultati analoghi sono riportati anche in 18 pazienti con cirrosi compensata e ipertensione portale, nei quali alla settimana 48 di terapia si osserva anche una riduzione dei livelli di gammaglobuline e un incremento dei valori di albumina. Poiché la sospensione della terapia dopo 48 settimane di trattamento è seguita da recidiva nella maggioranza dei casi, la terapia deve essere continuata al di là delle 48 settimane.

La durata ottimale del trattamento non è nota. Il trattamento deve essere continuato fino a quando è associato a beneficio clinico. Per beneficio "clinico" si intende: diminuzione di HDV-RNA \geq 2 log₁₀ IU/ml rispetto al valore basale (risposta virologica) e/o normalizzazione dei valori di ALT (risposta biochimica).

La sospensione del trattamento può essere presa in considerazione in caso di prolungata (3-6 mesi) negativizzazione di HBsAg (\pm sieroconversione ad anti-HBs) o in caso di perdita di risposta virologica e biochimica o di effetti collaterali. Studi di coorte condotti in Italia ed in Francia hanno dimostrato che il prolungamento della monoterapia per 72 o 96 settimane determina un progressivo incremento dei tassi di risposta virologica, biochimica e combina-



ta. La durata ideale della terapia non è nota ma nei 2 pazienti affetti da cirrosi compensata che sono trattati in monoterapia per 3 anni, i risultati virologici e clinici sono stati eccellenti. Nel corso di 48-72 settimane di terapia non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati; nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento con bulevirtide per eventi avversi. In tutti i pazienti si è osservato un aumento significativo ma asintomatico degli acidi biliari circolanti, aumento che è compatibile con il meccanismo di azione del farmaco; la concentrazione plasmatica degli acidi biliari rientra rapidamente nella norma dopo la sospensione del farmaco. In qualche paziente è stata osservata una reazione avversa in sede di iniezione ma di breve durata e di intensità lieve-moderata. La sicurezza di questo farmaco somministrato per tempi più prolungati è al momento sconosciuta.

Raccomandazioni operative sul trattamento della CHD

Al momento bulevirtide è l'unico farmaco approvato da EMA e da AIFA per il trattamento di pazienti con CHD. Tuttavia, esiste una ampia esperienza anche in Italia dell'utilizzo di pegIFN α in questi pazienti, utilizzo autorizzato in quanto i pazienti sono anche HBsAg positivi.

La decisione di iniziare il trattamento antivirale in pazienti con CHD e la scelta del farmaco da somministrare devono prendere in considerazione lo stadio di fibrosi del paziente, le comorbidità, l'aderenza del paziente e la possibilità di accesso a sperimentazioni cliniche con altri farmaci. Per quanto il trattamento antivirale con bulevirtide potrebbe avere benefici clinici in tutti i pazienti affetti da CHD, indipendentemente cioè dalla gravità di malattia, considerando gli attuali dati a supporto di questo farmaco, si ritiene corretto proporre un sistema di priorità basato sulla severità della malattia epatica.

Il trattamento con bulevirtide monoterapia non deve essere procrastinato in tutti i pazienti con cirrosi epatica compensata con o senza ipertensione portale clinicamente significativa (F4 + CSPH) ed in tutti i pazienti con fibrosi avanzata (F3). Utilizzando i criteri non invasivi di misurazione della fibrosi epatica mediante elastografia epatica, si consiglia quindi di trattare con bulevirtide monoterapia in modo prioritario tutti i pazienti con una misura di *stiffness*



≥10 kPa.

Nei pazienti con CHD e valori di *stiffness* ≤10 kPa ($F \leq 2$) la decisione di iniziare il trattamento antivirale immediato con bulevirtide monoterapia deve essere individualizzata tenendo in considerazione sia i vantaggi che i possibili svantaggi di questa strategia, nonché il possibile utilizzo, in alternativa, di pegIFN α monoterapia o anche il possibile accesso a terapie sperimentali. Per i pazienti con malattia epatica lieve (F0-1) può anche essere presa in considerazione la possibilità di monitorare con attenzione il paziente senza immediato trattamento antivirale in attesa di nuovi studi/nuovi dati/nuove strategie antivirali.

Nel caso si decidesse di iniziare il trattamento con bulevirtide 2 mg/die, si consiglia quanto segue:

- il trattamento dovrebbe essere somministrato da un centro esperto in gestione di pazienti con CHD che abbia accesso diretto non solo a tutti gli strumenti indispensabili per la gestione di pazienti epatopatici ma anche a tutti i marcatori virali raccomandati in questi casi (tutti i marcatori standard quantitativi per HBV ma anche HDV-RNA quantitativo eseguito con test commerciale, sensibile, specifico ed ampio *range* lineare);
- l'HDV-RNA quantitativo dovrebbe essere monitorato in corso di terapia ogni 2 mesi per i primi 6-12 mesi ed ogni 3 mesi successivamente;
- il trattamento deve essere considerato, almeno per il momento, un trattamento soppressivo a lungo termine. La sospensione del farmaco deve essere considerata con attenzione e solo in casi particolari: non risposta virologica o non risposta biochimica o in caso di prolungata negatività della viremia o in caso di effetti collaterali;
- i pazienti dovrebbero essere visti in ambulatorio durante il trattamento ogni 2 mesi per i primi 6-12 mesi e poi ogni 3 mesi;
- la compliance all'utilizzo di questo farmaco dovrebbe essere verificata ad ogni visita. Il dosaggio degli acidi biliari prima della nuova somministrazione di farmaco potrebbe essere utilizzato a questo scopo;
- la somministrazione in contemporanea di bulevirtide 2 mg e pegIFN α (*de-novo combination*) o l'utilizzo di pegIFN α come strategia *add-on* in pazienti con limitata risposta virologica non è al momento raccomandata. Studi specifici sono in corso;
- il trattamento anti-HDV dovrebbe essere accompagnato da uno specifico trattamento anti-HBV con TDF/TAF o ETV.



Bibliografia

1. **Anolli M, Degasperi E, Allweiss L, et al.** Cure of hepatitis Delta infection following 3 years of bulevirtide monotherapy in a patient with compensated advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2022;76(SupplS1):S1012.
2. **Brancaccio G, Coco B, Nardi A, et al.** PITER collaborating investigators. Trends in chronic hepatitis B virus infection in Italy over a 10-year period: Clues from the nationwide PITER and MASTER cohorts toward elimination. *Int J Infect Dis*. 2023 Feb 13;129:266-273.
3. **Degasperi E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, et al.** Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;77(6):1525-1531.
4. **De Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, et al.** Bulevirtide, with or without peg- interferon, in HDV infected patients in a real-life setting. two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology*. 2022;76(SupplS1):S28.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **Le Gal F, Brichler S, Sahli R, et al.** First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology*. 2016;64(5):1483-1494.
10. **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.
11. **Roulot D, Brichler 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.
12. **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.
13. **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.
14. **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.
15. **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.

