

**Presidente:** Antonella d'Arminio Monforte

**CDA:** A. Antinori, S. Antinori, A. Castagna, R. Cauda, A. d'Arminio Monforte, G. Di Perri, E. Girardi, R. Iardino, A. Lazzarin, G.C. Marchetti, C. Mussini, E. Quiros-Roldan, L. Sarmati, B. Suligoj, F. von Schlösser, P. Viale

**Fondazione Icona**  
ITALIAN COHORT NAIVE ANTIRETROVIRALS  
Conceived by Professor Mauro Moroni

DOCUMENTO DI INDIRIZZO

# Gestione clinica della **coinfezione** **HIV-HBV-HDV**

A cura di:  
**Antonella d'Arminio Monforte**  
**Massimo Puoti**

Con il contributo  
non condizionante di

 **GILEAD**  
Creating Possible

**Giugno 2023**

# Gestione clinica della coinfezione HIV-HBV-HDV

## Executive summary

- Nelle persone che vivono con l'infezione da HIV (*Persons Living With HIV*, PLWH), l'infezione da virus dell'epatite Delta (*Hepatitis Delta Virus*, HDV) è un importante determinante di evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma, aggravando la prognosi delle persone HBsAg positive o di quelle con tripla infezione da HCV/HBV/HIV.
- La prevalenza della reattività per anticorpi anti HDV nelle PLWH HBsAg positive nella coorte ICONA è stata stimata pari al 18,8% e la maggior parte delle PLWH anti HDV positive presentano anche reattività anti HCV. Trattasi per la maggior parte di soggetti che hanno acquisito tali infezioni per uso di sostanze per via parenterale.
- Le PLWH con epatite cronica Delta devono essere seguite in collaborazione con:
  - medici con documentata esperienza nella gestione delle persone con epatite virale
  - laboratori che siano in grado di fornire i test di primo e secondo livello
  - uno stretto collegamento con i centri trapianto di fegato.

## Diagnosi

- La ricerca di HBsAg, HBcAb ed HBsAb deve essere eseguita in tutte le PLWH indipendentemente dall'anno di nascita e dallo stato vaccinale. Nelle persone HBsAg positive va eseguita la determinazione degli anti HDV totali (IgG + IgM).
- Si suggerisce di concordare con il laboratorio l'esecuzione su richiesta specifica di un test HBsAg "riflesso".
- Si raccomanda di rivalutare i soggetti HBsAg positivi per verificare che abbiano eseguito la ricerca di HDV. Il test va ripetuto annualmente nei soggetti HBsAg positivi con fattori di rischio per superinfezione da HDV.
- In presenza di *flare* epatitico o sospetta superinfezione o coinfezione da HDV nelle persone HBsAg positive occorre eseguire anche ricerca di anticorpi anti HDV di classe IgM ed anti HBc di classe IgM.
- Nei soggetti con reattività anti HDV va eseguita la ricerca di HDV-RNA sierico con un metodo quantitativo standardizzato ed affidabile.
- Nei soggetti con reattività negativa per HDV-RNA va ripetuto il test in presenza di reattività anti HCV, in particolare dopo negativizzazione di HCV-RNA indotta da terapia anti HCV.
- In persone provenienti da paesi africani o asiatici la ricerca di HDV-RNA può essere ripetuta utilizzando metodiche alternative.
- In persone con CD4 <200 in caso di reattività per HBsAg con danno epatico non altrimenti spiegabile può essere opportuno eseguire la ricerca di HDV-RNA sierico anche in assenza di reattività anti HDV.
- Nelle persone con epatite Delta è importante caratterizzare l'infezione da HBV eseguendo la ricerca di HBeAg, anti HBe, la quantificazione di HBV-DNA ed HBsAg.
- La determinazione del genotipo HBV ed HDV attualmente è un argomento di ricerca e non è ancora da implementare nella pratica clinica quotidiana.

## Counselling

- In tutti i conviventi ed i partner sessuali di soggetti portatori di HBV e HDV occorre consigliare la ricerca di HBsAg, anti HBc e anti HBs se non vaccinati e di anti HDV se HBsAg positivi.
- Va consigliato alle PLWH con infezione Delta:
  - l'impiego del condom nei rapporti con i partner sessuali non vaccinati per HBV e con i soggetti vaccinati fino a 2-3 mesi dall'ultima dose di vaccino
  - non condividere con altri soggetti oggetti di uso comune (rasoi e forbici per le unghie, spazzolino da denti, siringhe) ed altri oggetti impiegati per la preparazione ed iniezione di sostanze
  - evitare il consumo di bevande contenenti alcol
  - mantenere un BMI < 25 con dieta ed attività fisica adeguata.
- Vanno ricercati gli anticorpi anti HAV totali (IgG ed IgM) ed in assenza di questi va proposta la vaccinazione anti HAV.

## Valutazione e stadiazione della malattia epatica

- Va ricercata la reattività per anti HCV. Nei soggetti anti HCV positivi andrà eseguito il test per la quantificazione di HCV-RNA. In presenza di HCV-RNA positivo andrà condotto il trattamento anti HCV.
- Occorre valutare cause concomitanti di malattia epatica:
  - autoimmune
  - da accumulo
  - steatosi epatica.
- Occorre valutare e trattare il sovrappeso e l'obesità e le alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico.
- Per valutare attività e stadio della malattia epatica occorre eseguire:
  - esami di laboratorio
  - ecografia addome
  - FibroScan.
- Valori elevati di *stiffness* epatica all'elastografia (FibroScan) sono indicativi della gravità della epatite cronica Delta. Sono consigliati i seguenti *cutoff*:
  - <8-10 kPa per escludere la presenza di fibrosi avanzata
  - >12-15 kPa per la diagnosi di fibrosi avanzata.
- Sulla base dei parametri di cui sopra la malattia può essere stadiata in:
  - Epatopatia cronica compensata:
    - con fibrosi non avanzata
    - con possibile fibrosi avanzata
    - con fibrosi avanzata:
      - senza ipertensione portale clinicamente significativa
      - con ipertensione portale clinicamente significativa
        - senza varici esofagee
        - con varici esofagee.
  - Epatopatia cronica scompensata:
    - in classe B secondo Child-Pugh
    - in classe C secondo Child Pugh
- La biopsia epatica non è necessaria, tuttavia può essere indicata in casi particolari.

## Monitoraggio dell'epatopatia

- Il monitoraggio virologico prevede la quantificazione di HDV-RNA ogni 6-12 mesi o in presenza di *flares* epatitici.
- Nelle persone anti HCV positive trattate con esposizione a fattori di rischio per reinfezione va controllato l'HCV-RNA ogni 6-12 mesi o in presenza di *flares* epatitici.
- Gli enzimi epatici, INR, bilirubina riflessa, albumina, Na e creatinina vanno valutati almeno ogni 6 mesi.
- L'ecografia epatica andrà eseguita ogni 6 mesi nelle PLWH con fibrosi avanzata anche solo possibile, in quelle nate in Asia o Africa e ed in quelle con storia familiare di epatocarcinoma.
- L'endoscopia digestiva andrà eseguita ogni 2 anni nelle PLWH con ipertensione portale. In assenza di varici andrà ripetuta ogni 2 anni. In presenza di piccole varici non a rischio di sanguinamento dopo 1 anno.
- Nell'epatopatia cronica scompensata le complicanze andranno identificate, classificate e trattate secondo le linee guida più recenti e con la collaborazione di un centro specialistico.
- Tutte le persone con MELD > 12 e/o epatopatia scompensata e complicata andranno valutate per trapianto di fegato in collaborazione con un centro trapianti. Tutte le persone con HCC andranno valutate da un team multidisciplinare in collaborazione con un centro trapianti.

## Terapia anti HIV in persone con epatite Delta

- In tutte le persone la terapia dovrebbe preferenzialmente comprendere tenofovir alafenamide (TAF) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Nei casi in cui non sia possibile somministrare questi farmaci, alla terapia anti HIV va aggiunto entecavir 0,5 mg previa valutazione della presenza di resistenza di HBV a lamivudina. Nelle persone con resistenza a lamivudina la terapia con TDF/TAF è mandatoria.
- In attesa di studi di interazioni farmacologiche *in vivo* va evitata la co-somministrazione di bulevirtide con ritonavir, gli inibitori della proteasi, efavirenz, etravirina e presumibilmente cobicistat.

## Terapia dell'epatite Delta nelle PLWH

### **Interferone alfa peghilato**

- La terapia con interferone alfa peghilato:
  - è una terapia *off label* con risposta in meno del 25% delle persone trattate, con tassi di recidiva che hanno raggiunto il 50% a cinque anni
  - è controindicata nelle persone con malattia scompensata o con ipertensione portale clinicamente significativa
  - è gravata da importanti effetti collaterali.
- Prima di iniziare, occorre escludere controindicazioni assolute e valutare eventuali controindicazioni relative.
- Durante il trattamento occorre controllare la funzione tiroidea, la crasi ematica e le condizioni neuropsichiche della persona almeno ogni 3 mesi oltre all'andamento degli enzimi epatici, di INR, albumina e bilirubina riflessa, del TSH riflesso ed i livelli di HDV-RNA, sempre presso lo stesso laboratorio, ogni 3-6 mesi.
- La durata minima è di 48 settimane.



## **Bulevirtide**

- La bulevirtide (BLV) è l'unica opzione terapeutica *on label* il cui impiego in regime di rimborsabilità è stato autorizzato in Italia nel febbraio 2023 in soggetti con epatite cronica Delta compensata.
- Il farmaco va somministrato per via sottocutanea alla dose di 2 mg ogni 24 ore con una tolleranza massima di 4 ore seguendo le indicazioni riportate nella "Guida all'iniezione passo dopo passo" allegata al foglietto illustrativo nella confezione del farmaco.
- Non presenta importanti effetti collaterali, i più frequenti sono: un'elevazione asintomatica degli acidi biliari o reazioni in sede di iniezione.
- La terapia con bulevirtide è in grado di indurre a 48 settimane dall'inizio del trattamento una risposta virologica ovvero un decremento dei livelli di HDV-RNA di 2 logaritmi nel 71% delle persone trattate, una risposta biochimica ovvero la normalizzazione dei valori di aminotrasferasi nel 51% delle persone trattate ed una combinazione di risposta virologica e biochimica nel 45% delle persone trattate. Studi di *real life* in soggetti con cirrosi ed ipertensione portale clinicamente significativa hanno evidenziato a 72 settimane una risposta virologica nel 75%, biochimica nel 63% e combinata nel 63% con il 38% di persone con HDV-RNA non quantificabile e l'81% con HDV-RNA <1000 UI/mL.

## Interazioni farmacologiche

- La co-somministrazione di sulfasalazina, irbesartan, ezetimibe, ritonavir e ciclosporina A non è raccomandata.
- La co-somministrazione di substrati di NTCP come estrone-3-solfato, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e ormoni tiroidei ove possibile dovrebbe essere evitata.

## Chi trattare

- L'indicazione di bulevirtide ammette al trattamento tutte le persone con epatite cronica Delta compensata con reattività per HDV-RNA su sangue periferico.
- Vanno considerati con priorità le persone con epatite cronica Delta compensata con fibrosi avanzata anche possibile (ovvero con *stiffness* al FibroScan > 10kPa o piastrine < 150.000 o FIB4 > 3,25 o con chiari segni ecografici di cirrosi). Le evidenze dei dati *real world* supportano la decisione di trattare queste persone.
- Nelle altre persone si consiglia che la decisione sia individualizzata tenendo conto del possibile rapporto rischio-beneficio e considerando in particolar modo l'elevata evolutività dell'epatite cronica verso la cirrosi nella coinfezione da HBV/HDV/HIV.

Nelle persone in cui si decide di non iniziare bulevirtide vanno considerati come alternativi:

- il possibile impiego *off label* di interferone alfa peghilato monoterapia, o
- il possibile accesso a terapie sperimentali, o
- la possibilità di monitorare con attenzione le persone senza immediato trattamento antivirale in attesa di nuovi studi, nuovi dati e nuove strategie antivirali.

## Cosa fare prima di trattare

- Rivalutare la terapia anti HIV e le terapie concomitanti.
- Offrire una terapia anti HBV con TDF/TAF.
- In presenza di coinfezione da HCV questa può essere trattata anche in contemporanea con la terapia anti HDV qualora vi sia un'urgenza di entrambi i trattamenti. In questi casi per le ragioni illustrate in precedenza va impiegata preferibilmente la combinazione di sofosbuvir e velpatasvir.
- Prima del trattamento la persona va informata dei rischi dell'evoluzione della malattia epatica ed addestrata da personale infermieristico all'esecuzione dell'iniezione seguendo la guida per la somministrazione del farmaco inserita nel foglietto illustrativo.

### Monitoraggio durante il trattamento

- Quantificazione di HDV-RNA che va eseguita sempre nello stesso laboratorio ogni 2 mesi per i primi 6 mesi poi ogni 3 mesi.
- Dosaggio degli enzimi epatici di INR, albumina e bilirubina riflessa.
- Può essere utile quantificare i livelli sierici di acidi biliari per valutare l'aderenza al trattamento.
- Le persone vanno valutate ambulatorialmente almeno ogni 2 mesi nei primi 6 mesi poi almeno ogni 3 mesi.

### Sospensione della terapia

- Non è definita la durata ottimale della terapia.
- La terapia va sospesa in presenza di *clearance* dell'HBsAg e comparsa di anticorpi anti HBs da almeno 6 mesi.
- In caso di rilevanti effetti collaterali si può ipotizzare di sospendere il trattamento in persone che non presentino decremento di HDV-RNA di almeno un logaritmo e riduzione dei valori di aminotransferasi dopo almeno 48 settimane di terapia.
- La sospensione della terapia in persone ancora HBsAg positive può dar luogo ad un *flare* epatitico da riattivazione dell'infezione da HDV.
- La durata del trattamento potrà essere meglio valutata una volta acquisiti i dati degli studi clinici in corso.



# Gestione clinica della coinfezione HIV-HBV-HDV

L'epatite da Virus dell'epatite Delta (*Hepatitis Delta Virus*; HDV) nelle persone con infezione da HIV rappresenta una rilevante causa di morte per epatopatia e cancro del fegato nonché di trapianto epatico<sup>1</sup>. La disponibilità di nuovi trattamenti deve stimolare la pratica clinica a riconsiderare la necessità di screening e di trattamento di questa coinfezione anche nelle persone che vivono con l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (*Human Immunodeficiency Virus HIV*; *Persons Living with HIV*, PLWH).

Per questo motivo nell'ambito delle iniziative educazionali della Coorte ICONA si è deciso di stilare un documento con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche per lo screening, la diagnosi e la gestione della coinfezione da virus delta nelle PLWH.

## Introduzione

Diversi studi trasversali e longitudinali hanno dimostrato che **nelle PLWH l'infezione da HDV è un importante determinante di evoluzione rapida verso la cirrosi e l'epatocarcinoma, aggravando la prognosi delle persone HBsAg positive o di quelle con tripla infezione da HCV/HBV/HDV<sup>2-5</sup>. La prevalenza della reattività per anticorpi anti HDV nelle PLWH HBsAg positive nella coorte ICONA è stata stimata come pari al 18.8%**, tuttavia tra le nuove persone arruolate nella coorte si è osservato un progressivo decremento della reattività anti HDV dal 28% degli anni tra 1997 e 1999 al 12% nei soggetti arruolati tra i 2012 ed il 2015<sup>3</sup>. Occorre sottolineare che in ragione della maggiore efficacia della trasmissione di HDV tramite sangue **la maggior parte delle PLWH anti HDV positive presentano anche reattività anti HCV<sup>1-5</sup>.**

La gestione delle persone con epatite cronica D richiede una precisa caratterizzazione virologica, sia per HBV che per HDV che per l'eventuale coinfezione da HCV, e la stadiazione del danno epatico, come da raccomandazioni delle linee guida.

Al momento, trovano spazio nelle linee guida nazionali ed internazionali le seguenti opzioni terapeutiche:

- 1) Interferone peghilato alfa (pegIFN $\alpha$ ) in grado di avere un effetto antivirale immunomodulante sia su HBV che su HDV, ma che è *off label* nell'infezione da HDV
- 2) Bulevirtide (BLV), nuovo antivirale specifico per HDV in grado di bloccare l'ingresso del virus negli epatociti e quindi la diffusione dell'infezione nel fegato.

Gli analoghi nucleos(t)idici (NUC), attivi sia su HIV che su HBV ed in grado di bloccare la replicazione di HBV, non hanno efficacia diretta contro HDV.

### **CHI DEVE GESTIRE L'EPATITE CRONICA DELTA (CHD) NELLE PLWH**

Vista la rapida progressione della malattia da HDV verso forme avanzate di cirrosi, si ritiene che le PLWH con epatite cronica Delta debbano essere **seguite in collaborazione con medici con documentata esperienza nella gestione delle persone con epatite virale e con laboratori che siano in grado di fornire i test di primo e secondo livello**. È fondamentale, inoltre, che chi segue queste persone debba avere uno **stretto collegamento con i centri trapianto di fegato** di riferimento a livello regionale per il *referral* delle persone con malattia HDV scompensata o con epatocarcinoma (*HepatoCellular Carcinoma*, HCC). Comunque i centri per la cura dell'infezione da HIV autorizzati a livello regionale a prescrivere antivirali diretti contro HCV (DAA) e con medici esperti e qualificati nella gestione delle persone con epatopatia possono essere considerati come il setting ideale per il *referral* e la gestione di persone con CHD.

## Diagnosi dell'infezione da HDV

### SCREENING PER MARCATORI DI HBV NELLE PLWH E DOUBLE REFLEX TESTING

La ricerca di HBsAg, HBcAb ed HBsAb deve essere eseguita in tutti le PLWH indipendentemente dall'anno di nascita e dallo stato vaccinale<sup>6</sup>. Nelle persone HBsAg positive va eseguita la determinazione degli anti HDV totali (IgG + IgM). Nelle persone negative per i tre marcatori che non rispondono al vaccino i test devono essere ripetuti con frequenza annuale (test di *follow-up*). Si suggerisce di concordare con il laboratorio di riferimento al primo screening o ai test di *follow-up* nelle PLWH negative per i tre marcatori, l'esecuzione su richiesta specifica di un test HBsAg "riflesso", che preveda l'esecuzione di HBeAg anti HBe, HBV-DNA ed anti HDV e l'esecuzione di HDV-RNA nello stesso laboratorio o in un laboratorio di riferimento nei soggetti anti HDV positivi ovvero un *double reflex testing* raccomandato da un documento di consenso internazionale<sup>7</sup>.

### DIAGNOSI INIZIALE

Negli studi pubblicati il tasso di ricerca di anti HDV nelle PLWH con reattività per HBsAg è decisamente insoddisfacente e varia dal 39% registrato nelle PLWH della coorte ICONA al 56% della coorte europea EUROSIDA<sup>3,8-9</sup>. Per questo motivo si raccomanda di rivalutare i soggetti HBsAg positivi per verificare che abbiano eseguito la ricerca di HDV. Il test va ripetuto annualmente nei soggetti HBsAg positivi con fattori di rischio per superinfezione da HDV. Il test di screening consigliato misura gli anti HDV totali (IgG + IgM).

In presenza di *flare* epatitico o sospetta superinfezione o coinfezione da HDV nelle persone HBsAg positive occorre eseguire anche ricerca di anticorpi anti HDV di classe IgM ed anti HBe di classe IgM per escludere una recente coinfezione HBV-HDV o superinfezione HDV su HBV.

Nei soggetti con reattività anti HDV va eseguita la ricerca di HDV-RNA sierico con un metodo quantitativo standardizzato ed affidabile, seguendo una procedura preanalitica standardizzata possibilmente presso un laboratorio della rete Vironet secondo le indicazioni dello stesso sulle procedure pre-analitiche (contenitori, trasporto, etc).

Nei soggetti con reattività negativa per HDV-RNA va ripetuto il test in presenza di reattività anti HCV in particolare dopo negativizzazione di HCV-RNA indotta da terapia anti HCV. Infatti in presenza di quadrupla infezione HIV/HBV/HDV/HCV, in ragione dei complessi fenomeni di interferenza virale la replicazione di uno o più dei tre virus, può essere soppressa transitoriamente<sup>10</sup>.

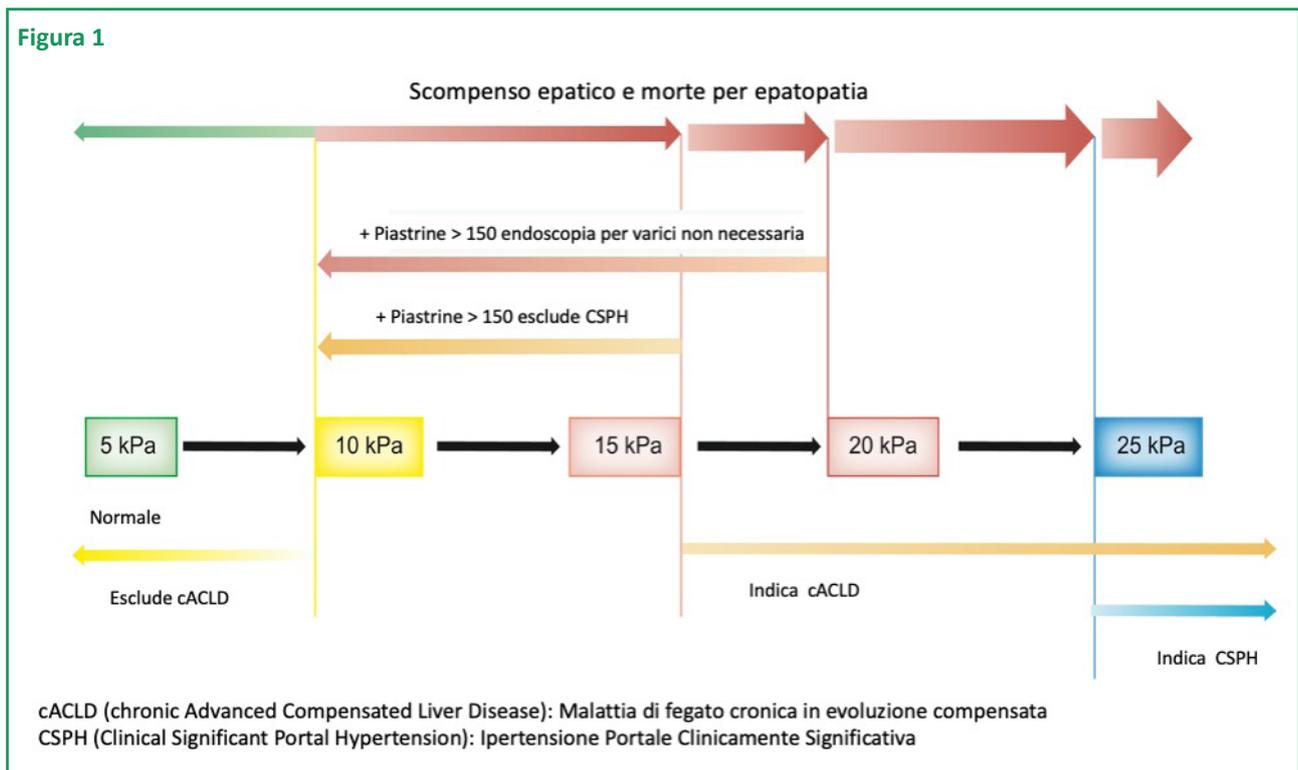
Va tenuto conto che:

- in persone provenienti da paesi africani o asiatici possono essere presenti genotipi HDV peculiari, per cui in caso di reattività anti HDV e negatività per HDV-RNA con danno epatico non altrimenti spiegato la ricerca di HDV-RNA può essere ripetuta utilizzando metodiche alternative.
- In persone con importante immunosoppressione (CD4<200) la reattività anti HDV può venire a mancare anche in presenza di infezione da virus Delta<sup>11</sup>. In caso di reattività per HBsAg con danno epatico non altrimenti spiegabile può essere opportuno eseguire la ricerca di HDV-RNA sierico anche in assenza di reattività anti HDV.

L'algoritmo diagnostico è sintetizzato in [figura 1](#).

Come in tutte le persone HBsAg positive anche in quelle con epatite Delta è importante caratterizzare l'infezione da HBV eseguendo la ricerca di HBeAg, anti HBe, la quantificazione di HBV-DNA e HBsAg.

Nei soggetti con infezione cronica da HBV HBeAg negativi la determinazione dei livelli di HBV-DNA va ripetuta nel tempo in quanto il parziale controllo della replicazione virale e della produzione di proteine virali che si osserva nell'infezione HBeAg negativa può essere un processo dinamico e discontinuo. Per questo motivo anche la determinazione dei valori degli enzimi epatici va ripetuta congiuntamente per differenziare una persona con infezione cronica da quella con epatite cronica HBeAg negativa. La quantificazione di HBsAg può essere utile per valutare la probabilità di risposta ad alcune terapie, il rischio di HCC e di *clearance* dell'HBsAg nel breve periodo, sia spontanea che indotta dai farmaci. Si stanno validando saggi standardizzati mirati ad identificare e quantificare ulteriori marcatori come l'HBe related antigen circolante, l'HBV-RNA e la quantificazione degli anticorpi anti-HBe. Sebbene tali test abbiano diverse potenzialità di impiego, non esistono dati sufficienti al



momento per raccomandarne l'uso routinario nella pratica clinica.

**Nelle persone HBV-DNA positive con storia di esposizione a lamivudina va eseguito il test di resistenza per HBV.**

### GENOTIPIZZAZIONE HBV ED HDV

Il virus dell'epatite Delta è stato classificato in 8 genotipi. Il genotipo 1 a sua volta suddiviso in almeno 5 sottotipi identificati dalle lettere da "a" ad "e", è maggiormente rappresentato in tutto il mondo ed è il genotipo predominante in Europa centro occidentale e nell'America del Nord; il genotipo 2 è maggiormente prevalente nell'Asia Sud Orientale, il genotipo 3 in Sud America, nella regione dell'Amazzonia, mentre i genotipi da 4 a 8 sono presenti soprattutto in Africa Subsahariana.

La combinazione degli 8 genotipi di HDV con gli 8 genotipi di HBV può generare in teoria 64 diversi sottotipi virali. Le differenze genotipiche di HDV e delle proteine dell'*envelope* di HBV rappresentano i principali determinanti dell'assemblaggio di HDV e della capacità di infettare *de novo* le cellule; conseguentemente i diversi sottotipi virali potrebbero avere una grande rilevanza sia in termini patogenetici relativi allo sviluppo di malattia che sull'efficacia di farmaci antivirali. **La determinazione del genotipo HBV e HDV attualmente è un argomento di ricerca e non è ancora da implementare nella pratica clinica quotidiana.**

## Counselling

**In tutti i conviventi ed i partner sessuali di soggetti con infezione da HDV occorre consigliare la ricerca di HBsAg, anti HBc e anti HBs se non vaccinati e di anti HDV se HBsAg positivi.** Va consigliato inoltre l'impiego del condom nei rapporti con i partner sessuali non vaccinati e con i soggetti vaccinati fino a 2-3 mesi dall'ultima dose di vaccino. Alla persona con infezione da HBV/HDV va consigliato di **non condividere con altri soggetti oggetti di uso comune (rasoi e forbici per le unghie, spazzolino da denti, siringhe) ed altri oggetti impiegati per la preparazione ed iniezione di droghe.** Sebbene sia probabile che una terapia anti HIV contenente TDF o TAF sia in grado di ridurre in maniera estremamente rilevante la trasmissione dell'infezione

da HBV, non esistono ancora studi che possano traslare il concetto “U=U” dall’HIV all’HBV e, di riflesso, all’HDV quantificando la contagiosità dei soggetti HBV-DNA e HDV-RNA negativi nella vita sessuale e di relazione.

**In tutti i soggetti con epatite Delta occorre suggerire di:**

- evitare il consumo di bevande contenenti alcol
- mantenere un BMI < 25 con dieta ed attività fisica adeguata.

**Vanno ricercati gli anticorpi anti HAV totali (IgG ed IgM) ed in assenza di questi va proposta la vaccinazione anti HAV.**

## Caratterizzazione e stadiazione della malattia epatica

In tutti soggetti con reattività anti HDV, oltre a caratterizzare l’infezione da HBV andrà **ricercata la reattività per anti HCV. Nei soggetti anti HCV positivi andrà eseguito il test per la quantificazione di HCV-RNA. In presenza di HCV-RNA positivo andrà condotto trattamento anti HCV** in conformità con le più recenti linee guida e valutata la presenza di risposta virologica sostenuta con quantificazione di HCV-RNA a 3, 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento. In presenza di negatività della ricerca di HDV-RNA nei soggetti HCV-RNA positivi la quantificazione di HDV-RNA andrà ripetuta dopo negativizzazione dell’HCV-RNA per quanto indicato in precedenza.

**Occorrerà valutare cause concomitanti di malattia epatica:**

- **autoimmune**, misurando la reattività autoanticorpale con la ricerca e la quantificazione del titolo di anticorpi non organo specifici (antinucleo, anti-mitocondrio, anti LKM)
- **da accumulo** di ferro, rame, alfa 1 antitripsina e fibrinogeno misurando la saturazione della transferrina, i livelli di rame e ceruloplasmina, di alfa 1 antitripsina e fibrinogeno
- **steatosi epatica** con ecografia ed eventuale valutazione del CAP mediante FibroScan.

In tutti i soggetti con epatite Delta vanno **valutati e trattati il sovrappeso e l’obesità e le alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico**. Il diabete è un importante fattore di rischio per la progressione della malattia epatica verso la cirrosi e l’HCC.

**Per valutare attività e stadio della malattia epatica occorre eseguire:**

- **esami di laboratorio:** emocromo con formula enzimi epatici (ALT, AST, GGT, ALP), albumina, bilirubina riflessa, proteine totali e protidogramma, INR, creatinina e sodio
- **ecografia addome** con valutazione del margine epatico con sonda da 7,5 MHz ed ecocolordoppler valutando la presenza di lesioni focali epatiche e di elementi indicativi di evoluzione in cirrosi come la nodularità del margine epatico, l’ipertrofia del lobo caudato, la splenomegalia, i segni di ipertensione portale e di trombosi portale al color doppler
- **FibroScan** con misurazione adeguata della *stiffness* (con IQR < 20% del valore misurato) e della CAP se disponibile.

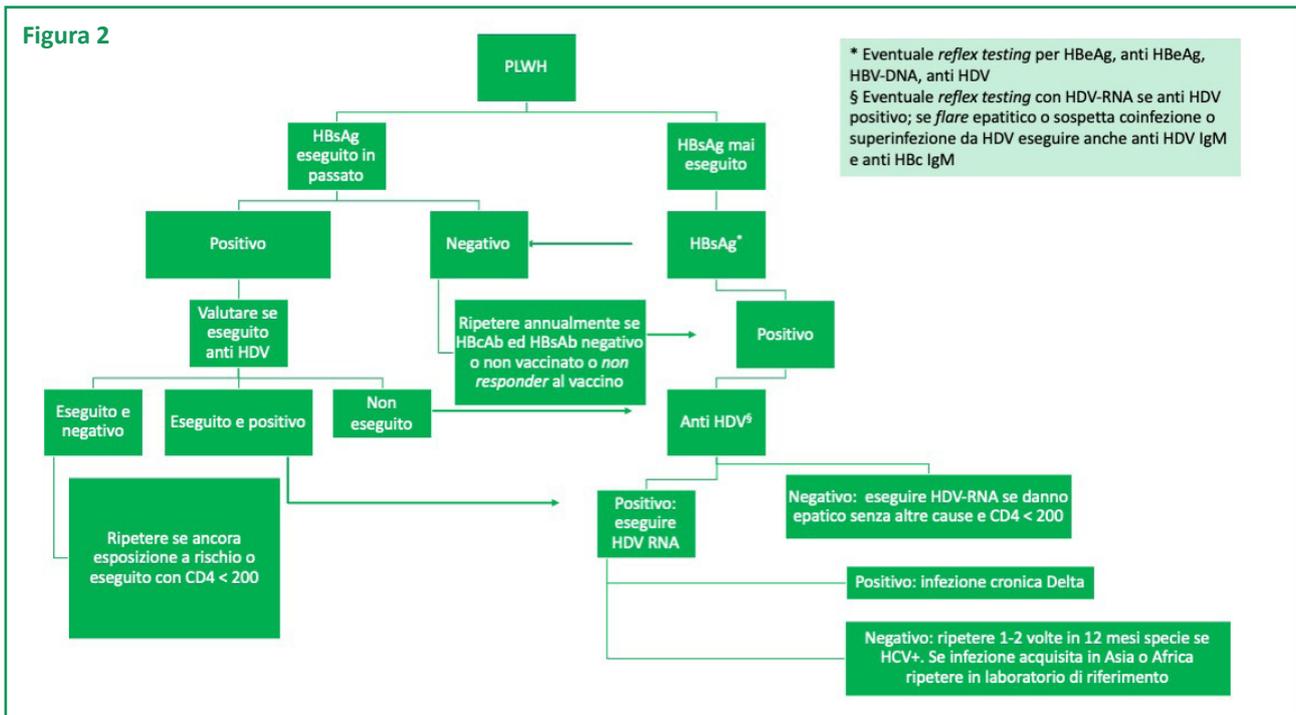
L’impiego dei test non invasivi non è ancora completamente validato nella malattia da HDV; **valori elevati di stiffness epatica all’elastografia (FibroScan) sono indicativi della gravità della epatite cronica Delta. Sono consigliati i seguenti cutoff:**

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

Un valore di elastografia >14 kPa in persone con infezione da HDV ha una specificità per cirrosi epatica dell’86%. Sulla base degli elementi disponibili possono essere calcolati APRI e FIB-4 e sulla base della *stiffness* e della conta delle piastrine (*figura 2*) la malattia può essere stadiata in:

- **Epatopatia cronica compensata:**
  - con fibrosi non avanzata con *stiffness* < 8-10 kPa, piastrine > 150.000/mmc, APRI < 1, FIB-4 < 3,25 ed in assenza di disegni ecografici di malattia avanzata
  - con possibile fibrosi avanzata con *stiffness* 12-15 kPa o piastrine < 150.000/mmc senza altre possibili cause o APRI > 1.5-2 o FIB4 > 3,25 o segni ecografici di cirrosi
  - con fibrosi avanzata con *stiffness* > 15 o piastrine < 150.000 senza altre cause:

Figura 2



- senza ipertensione portale clinicamente significativa con *stiffness* < 20 kPa e piastrine > 150.000/mmc
- con ipertensione portale clinicamente significativa con *stiffness* > 20 kPa o piastrine < 150.000/mmc senza altre cause
  - senza varici esofagee
  - con varici esofagee.
- Epatopatia cronica scompensata:
  - in classe B secondo Child-Pugh
  - in classe C secondo Child Pugh.

La **biopsia epatica non è necessaria; tuttavia può essere indicata nei casi in cui:**

- l'acume clinico e la valutazione dei test non invasivi non siano in grado di definire una stadiazione significativa che si reputa clinicamente necessaria
- sia necessario dal punto di vista delle decisioni cliniche valutare la presenza di altre cause di danno epatico non desumibili da test non invasivi.

## Monitoraggio dell'epatopatia

Il **monitoraggio virologico** delle persone con epatite Delta va condotto attraverso la **quantificazione di HDV-RNA ogni 6-12 mesi o in presenza di flares epatitici** da eseguire sempre presso lo stesso laboratorio possibilmente con la stessa metodica. E' importante inoltre valutare con la stessa tempistica anche HBV-DNA, HBsAg quantitativo e nelle persone HBeAg positive anche HBeAg ed anti HBe. Nelle persone **anti HCV positive trattate con esposizione a fattori di rischio per reinfezione** va controllato l'HCV-RNA ogni 6-12 mesi o in presenza di **flares epatitici**.

Gli **enzimi epatici, INR, bilirubina riflessa, albumina, sodio e creatinina vanno valutati almeno ogni 6 mesi**. Nelle persone con malattia con possibile evoluzione ed evoluta vanno calcolati lo score di Child-Pugh ed il MELD o MELD-Na ogni 6 mesi.

Le persone con **epatopatia cronica evoluta o in evoluzione, le persone nate in Asia o Africa e le persone con storia familiare di epatocarcinoma** andranno sottoposte **ogni 6 mesi ad ecografia epatica** per evidenziare eventuali lesioni focali che andranno gestite in accordo alle linee guida internazionali per la diagnosi e la terapia dell'HCC.

Le persone con **ipertensione portale clinicamente significativa** andranno sottoposte ad **endoscopia digestiva per identificare la presenza di varici esofagee. In assenza di varici** l'endoscopia andrà ripetuta **ogni 2 anni** nelle persone con coinfezione da HDV o con altre cause concorrenti di malattia epatica. In presenza di **piccole varici** non a rischio di sanguinamento l'endoscopia andrà ripetuta rispettivamente **dopo 1 anno**. Le varici con rischio di sanguinamento andranno gestite in accordo con le linee guida correnti.

**Nell'epatopatia cronica scompensata andranno identificate, classificate e trattate secondo le linee guida più recenti e con la collaborazione di un centro specialistico, le complicanze:** HCC, ascite, iposodiemia, idrotorace epatico, danno renale acuto e cronico, sindrome epatorenale, sanguinamento digestivo, gastropatia ed enteropatia da ipertensione portale, trombosi portale, insufficienza epatica acuta su malattia cronica, encefalopatia porto sistemica, infezioni batteriche, cardiopatia cirrotica, sindrome epatopolmonare, ipertensione porto-polmonare.

**Tutte le persone con MELD > 12 e/o epatopatia scompensata e complicata andranno valutate per trapianto di fegato in collaborazione con un centro trapianti. Tutte le persone con HCC andranno valutate da un team multidisciplinare in collaborazione con un centro trapianti.**

## Terapia anti HIV in persone con epatite Delta

In tutte le persone la terapia dovrebbe preferenzialmente comprendere TAF o TDF. Nei casi in cui non sia possibile somministrare questi farmaci, alla terapia anti HIV va aggiunto entecavir 0,5 mg previa valutazione della presenza di resistenza di HBV a lamivudina. Nelle persone con resistenza a lamivudina la terapia con TDF/TAF è mandatoria.

*In vitro* ritonavir, gli inibitori della proteasi, efavirenz, etravirina e presumibilmente cobicistat riducono l'espressione del NTCP (*Na Taurocholate Co-Transporting peptide*), il target dell'azione farmacologica della **Bulevirtide**. Pur non essendo stati eseguiti studi formali di interazione farmacologica sarebbe bene **evitare la co-somministrazione di questi farmaci in attesa di studi *in vivo***. Va detto che sono stati recentemente riportati 3 casi di persone con HIV trattate con darunavir/cobicistat e bulevirtide, senza dati indicativi della presenza di segni di interazione farmacologica clinicamente significativa.

Di seguito, la **figura 3** con la valutazione delle interazioni clinicamente significative con i farmaci antiretrovirali in accordo con le indicazioni di Liverpool HIV iChart (*ultimo accesso 9 giugno 2023*).

**Figura 3**

Antiretrovirali/Booster	Raccomandazione
Atazanavir, Darunavir, Lopinavir Ritonavir, Efavirenz, Etravirina, Cobicistat	Evitare la co-somministrazione
Rilpivirina, Doravirina, Maraviroc	Rischio di interazione debole
Tutti gli altri	No interazioni attese

## Terapia

### Interferone Peghilato

La terapia con interferone alfa, ricombinante prima e peghilato poi, è stata impiegata nel trattamento dell'infezione da HDV negli ultimi 40 anni. Si tratta di **una terapia off label** che anche nelle PLWH ha determinato una **risposta** combinata ad almeno 6 mesi dalla sospensione (normalizzazione enzimi ed HDV-RNA non quantificabile) **in meno del 25% delle persone trattate, con tassi di recidiva che hanno raggiunto il 50% a cinque anni.** La terapia è **controindicata nelle persone con malattia scompensata o con ipertensione portale clinicamente significativa ed è gravata da importanti effetti collaterali. Prima di iniziare occorre escludere controindicazioni assolute** (psicopatía grave, tireopatia non controllata, patologia autoimmune, depressione non controllata) **e valutare eventuali controindicazioni relative** (depressione, cardiopatie, patologie autoimmuni minori). La persona va istruita sulla gestione della sindrome simil-influenzale che può durare fino a 48 ore dopo la somministrazione e va avvertita degli effetti collaterali (astenia, affaticabilità, mialgie, possibili alterazioni neuro-psicologiche, depressione del tono dell'umore) e **durante il trattamento occorre controllare la funzione tiroidea, la crasi ematica e le condizioni neuropsichiche della persona almeno ogni 3 mesi oltre all'andamento degli enzimi epatici, di INR, albumina e bilirubina riflessa, del TSH riflesso ed i livelli di HDV-RNA sempre presso lo stesso laboratorio ogni 3-6 mesi.**

La terapia viene somministrata con iniezioni sottocutanee settimanali alla dose di 180 mcg di interferone peghilato alfa 2a e 1,5 mcg/kg di interferone peghilato alfa 2b; **la durata minima è di 48 settimane.** Sono stati descritti in piccole casistiche tassi di risposta superiore con terapie prolungate da 2 a 6 anni, tuttavia la scarsa tollerabilità rende questo approccio difficile nella maggior parte delle persone.

### Bulevirtide

La **bulevirtide** è l'unico farmaco approvato dalla European Medicine Agency; è, quindi, **l'unica opzione terapeutica on label recente il cui impiego in regime di rimborsabilità è stato autorizzato in Italia nel febbraio 2023 in soggetti con epatite cronica Delta compensata.** Si tratta di un lipopeptide di 47 aminoacidi che agisce come inibitore dell'ingresso del virus nella cellula epatica, competendo con il dominio pre-S1 dell'antigene di superficie del virus HBV per il recettore cellulare, il peptide co-trasportatore del sodio taurocolato (*Na-Taurocolate Co-Transporting Peptide, NTCP*).

**Il farmaco va somministrato per via sottocutanea alla dose di 2 mg ogni 24 ore con una tolleranza massima di 4 ore seguendo le indicazioni riportate nella "Guida all'iniezione passo dopo passo" allegata al foglietto illustrativo nella confezione del farmaco.** Nel caso in cui non si riesca a somministrare il farmaco entro 28 ore dalla precedente iniezione la dose va saltata. La dose successiva alla dose somministrata in ritardo va comunque somministrata a 48 ore dalla penultima dose.

**Non presenta importanti effetti collaterali; i più frequenti sono un'elevazione asintomatica degli acidi biliari** in ragione del suo meccanismo d'azione **o reazioni in sede di iniezione** che possono includere gonfiore, arrossamento, irritazione, lividura, prurito, infezione o dolore che si verifica in meno del 10% delle persone trattate. Altri effetti collaterali descritti in meno del 10% delle persone sono cefalea, vertigini, nausea, stanchezza, sonnolenza, tachicardia, sindrome simil-influenzale, gonfiore addominale, prurito, dolori articolari o muscolari, sudorazione eccessiva, eritema cutaneo o altre eruzioni cutanee.

E' stato osservato in modelli cellulari che alcuni medicinali possono inibire il polipeptide co-trasportatore del sodio taurocolato (NTCP), bersaglio di bulevirtide. **La co-somministrazione di tali medicinali quali sulfasalazina, irbesartan, ezetimibe, ritonavir e ciclosporina A non è raccomandata.**

A scopo precauzionale è necessario un attento monitoraggio clinico quando i substrati di NTCP (ad esempio **estrone-3-solfato, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e ormoni tiroidei**)

sono co-somministrati con bulevirtide. Ove possibile, la co-somministrazione di questi substrati **dovrebbe essere evitata**.

*In vitro* è stata osservata inibizione dei trasportatori OATP1B1/3 da parte di bulevirtide, sebbene solo a una concentrazione  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ , raggiunta *in vivo* soltanto dopo somministrazione di dosi elevate di bulevirtide 5 volte superiori a quelle impiegate in terapia (10 mg per via sottocutanea). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Tuttavia uno studio recente su volontari sani non ha evidenziato interazioni clinicamente significative tra bulevirtide somministrato a dosi 5 volte superiori a quelle indicate e pravastatina.

Trial randomizzati controllati hanno dimostrato che **la terapia con bulevirtide è in grado di indurre a 48 settimane dall'inizio del trattamento una risposta virologica ovvero un decremento dei livelli di HDV-RNA di 2 logaritmi nel 71% delle persone trattate, una risposta biochimica ovvero la normalizzazione dei valori di aminotrasferasi nel 51% delle persone trattate ed una combinazione di risposta virologica e biochimica nel 45% delle persone trattate**. Dati in *real life* in coorti di persone in Francia e Germania hanno confermato questi risultati. Lo stesso è avvenuto anche in una **coorte italiana**: 93 soggetti con fibrosi avanzata ed ipertensione portale clinicamente significativa hanno riportato **a 72 settimane una risposta virologica nel 75%, biochimica nel 63% e combinata nel 63% con il 38% di persone con HDV-RNA non quantificabile e l'81% con HDV-RNA <1000 UI/mL**.

In una persona seguita a Milano dopo tre anni di terapia e più di 18 mesi di negativizzazione di HDV-RNA è stata osservata una guarigione completa dall'infezione.

In queste coorti *real life* trattate con bulevirtide in monoterapia erano comprese 10 PLWH in Italia e 14 in Francia e si sono osservate risposte sovrapponibili a quelle osservate nelle persone senza infezione da HIV.

#### Chi trattare

**L'indicazione di bulevirtide ammette al trattamento tutte le persone con epatite cronica Delta compensata con reattività per HDV-RNA su sangue periferico.**

Per la terapia con bulevirtide **vanno considerate con priorità le persone con epatite cronica Delta compensata con fibrosi avanzata anche possibile** (ovvero con *stiffness* al FibroScan  $> 10 \text{ kPa}$  o piastrine  $< 150.000$  o FIB4  $> 3,25$  o con chiari segni ecografici di cirrosi).

Per quanto riguarda **le altre persone, si consiglia una decisione individualizzata tenendo conto del possibile rapporto rischio-beneficio**. In tal senso va considerato che l'infezione da HIV è un cofattore di progressione della malattia insieme a livelli elevati di HDV-RNA e di aminotrasferasi e che occorre un *counselling* incisivo per ottenere la necessaria aderenza ad una terapia che prevede una somministrazione quotidiana per via iniettiva. **Va considerata come alternativa il possibile impiego *off label* di interferone alfa peghilato monoterapia o anche il possibile accesso a terapie sperimentali o la possibilità di monitorare con attenzione la persona non trattata in attesa di nuovi studi, nuovi dati e nuove strategie antivirali.**

**La somministrazione in contemporanea di bulevirtide 2 mg e interferone alfa peghilato (*de-novo combination*) o l'utilizzo di interferone alfa peghilato come strategia *add-on* in persone con limitata risposta virologica non è al momento raccomandata**. Studi specifici sono in corso.

#### Cosa fare prima di trattare

Occorre **rivalutare la terapia anti HIV e le terapie concomitanti** per evitare interazioni farmacologiche e **offrire una terapia anti HBV con TDF/TAF** come già indicato in precedenza. **In presenza di coinfezione da HCV questa può essere trattata anche in contemporanea con la terapia anti HDV qualora vi sia un'urgenza di entrambi i trattamenti**. In questi casi per le ragioni illustrate in precedenza va impiegata preferibilmente la combinazione di sofosbuvir e velpatasvir.

**Prima del trattamento la persona va informata dei rischi dell'evoluzione della malattia epatica ed addestrata da personale infermieristico all'esecuzione dell'iniezione seguendo la guida per la somministrazione del farmaco inserita nel foglietto illustrativo.**

### Monitoraggio durante il trattamento

**Durante la terapia** si suggerisce di controllarne l'efficacia attraverso la **quantificazione di HDV-RNA** che va eseguita sempre nello stesso laboratorio ogni 2 mesi per i primi 6 mesi poi ogni 3 mesi, ed il dosaggio degli enzimi epatici, di INR, albumina e bilirubina riflessa. Può essere utile quantificare i livelli sierici di acidi biliari per valutare l'aderenza al trattamento. Le persone vanno valutate ambulatorialmente almeno ogni 2 mesi.

### Sospensione della terapia

In attesa dei risultati degli studi in corso la **terapia va sospesa solo in presenza di clearance dell'HBsAg e comparsa di anticorpi anti HBs da almeno 6 mesi**. In caso di rilevanti effetti collaterali si può ipotizzare di **sospendere il trattamento in persone che non presentino decremento di HDV-RNA di almeno un logaritmo e riduzione dei valori di aminotransferasi dopo almeno 48 settimane di terapia**. Va tenuto presente che la **sospensione della terapia in persone ancora HBsAg positive può dar luogo ad un flare epatitico da riattivazione dell'infezione da HDV**.

**La durata del trattamento potrà essere meglio valutata una volta acquisiti i dati degli studi clinici in corso** che prevedono la sospensione del trattamento dopo tre anni di terapia e il *follow-up* post trattamento.

## Bibliografia

1. Soriano V, Sherman KE, Barreiro P. Hepatitis delta and HIV infection. *AIDS*. 2017 Apr 24;31(7):875-884.
2. Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A. et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS*. 2011 Oct 23;25(16):1987-92.
3. Brancaccio G, Shanyinde M, Puoti M, et al. ICONA Foundation Cohort. Hepatitis delta coinfection in persons with HIV: misdiagnosis and disease burden in Italy. *Pathog Glob Health*. 2022 Mar 117 (2):181-189.
4. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat*. 2008 Mar;15(3):165-72.
5. Fernandez-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, et al. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun; 58(11):1549-53.
6. EACS Guidelines, 2022. [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf)
7. Polaris Observatory Collaborators, Hepatitis D double reflex testing of all hepatitis B carriers in low HBV and high HBV/high HDV prevalence countries. *Journal of Hepatology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.041>
8. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology*. 2006 Jan; 43 (1): 100–107.
9. Beguelin C, Atkinson A, Boyd A et al: Hepatitis delta infection among persons living with HIV in Europe. *Liver International* 2023; 43 (4): 819-828.
10. Sterling RK, King WC, Wahed AS, et al, HIV-HBV Cohort Study of the Hepatitis B Research Network. Evaluating noninvasive markers to identify advanced fibrosis by liver biopsy in HBV/HIV co-infected adults. *Hepatology*. 2020; 71 (2): 411–421.
11. Lecot C, Jeantils V, Ovaguimian L, et al. Polymerase chain reaction-based detection of hepatitis D virus RNA in patients infected with human immunodeficiency virus. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382: 329-35. *Res* 1993; 382: 329-35.

