EASL CONGRESS
Vienna, Austria
21-24 June 2023

Quaderno

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 3 settembre 2023. Anno 24 di ReAd files

EASL 2023 mette in scena l'epatite cronica Delta

Linee guida EASL sulla gestione dell'epatite D

Il trattamento della CHD: certezze e aspettative

La coinfezione da HIV/HBV/HDV: congressi recenti e l'esperienza della coorte ICONA

Con la sponsorizzazione non condizionante di GILEAD Creating Possible

1

Linee guida dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) sulla gestione dell'epatite Delta

Nicola Pugliese, Alessio Aghemo

2

Il trattamento dell'epatite cronica Delta: certezze e aspettative da EASL 2023

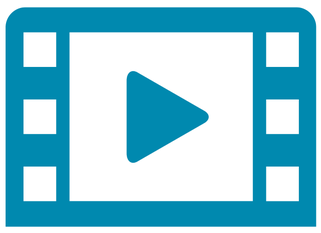
Pietro Lampertico

3

La coinfezione da HIV/HBV/HDV: i dati dei congressi più recenti e l'esperienza della coorte ICONA

Massimo Puoti

Prefazione



Intervista a
Pietro Lampertico

Esiste un numero relativamente impreciso di pazienti che non ha ancora potuto giovarsi degli importanti successi registrati nella gestione clinica delle epatiti virali. Finora infatti l'attenzione nei confronti dell'epatite Delta è stata limitata rispetto ad altre forme di epatiti virali e solo negli ultimi tempi, un rinato interesse da parte della ricerca si è materializzato nell'approvazione all'uso clinico di bulevirtide, il primo antivirale anti-HDV, e nella crescente consapevolezza verso la malattia da virus D, quasi equiparata a una malattia orfana.
Così quest'anno l'*International Liver Congress* si è fatto carico di illustrare i progressi raggiunti, di tracciare le linee per un'azione comune e contrastare l'impatto della malattia, con la presentazione di studi e di linee guida di pratica clinica con cui si intende colmare il divario in senso epidemiologico, diagnostico e terapeutico esistente per migliorare l'identificazione e la gestione dei pazienti.

La Rivista *ReAd Files* ha voluto quindi contribuire a divulgare quanto emerso nel corso del congresso dell'*European Association for the Study of the Liver* con questa edizione dei *Quaderni* in cui potrete trovare le novità più significative in tema di epatite Delta.

Linee guida dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) sulla gestione dell'epatite Delta

Nicola Pugliese e Alessio Aghemo, *UO di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano*

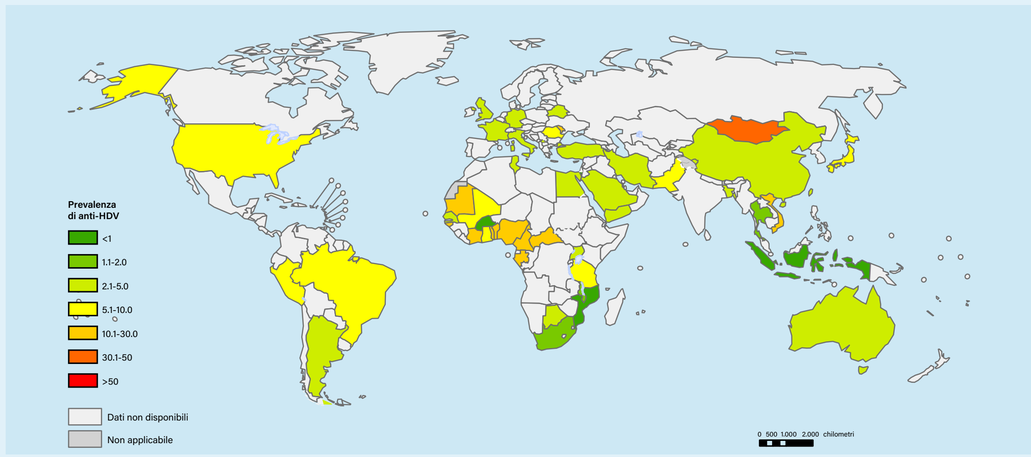
Introduzione

A cura dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) è stato pubblicato un aggiornamento delle linee guida relative a identificazione, caratterizzazione virologica, valutazione prognostica e gestione clinica dei soggetti affetti da epatite cronica da virus Delta (HDV)(1). L'EASL precisa che la formulazione delle nuove linee guida è stata resa necessaria dalla disponibilità di nuovi trattamenti in grado di interferire con il ciclo vitale del virus, con conseguenti potenziali ricadute positive sull'andamento della malattia. L'EASL premette a queste linee guida una sintesi dei dati oggi disponibili sull'epidemiologia e sul meccanismo d'azione del virus, precisando che l'infezione da HDV causa la più grave forma di epatite virale cronica con tassi di progressione verso l'evoluzione cirrotica e l'epatocarcinoma (HCC) maggiori rispetto alla monoinfezione da virus dell'epatite B (HBV).

Screening, diagnosi e monitoraggio

A livello mondiale, la prevalenza di HDV, ampiamente variabile tra differenti aree geografiche, è stimata essere tra 0,11% e 0,98% nella popolazione generale, tra 4,5% e 13,02% nella popolazione HBsAg positiva e tra 14,6% e 18,6% tra gli epatopatici cronici in *follow-up* clinico (2-4); le percentuali maggiori si rilevano nel subcontinente indiano, nell'est Europa, nell'Africa sub-Sahariana, nelle isole del Pacifico e nell'Asia Centrale (**Figura 1**)(4). Non è noto il reale tasso di pazienti con infezione cronica HBV sottoposti a *screening* per HDV, ma si ritiene che esista un ampio numero di pazienti con infezione HDV non identificati.

Figura 1 **Prevalenza stimata di anti-HDV tra i soggetti HBsAg positivi nella popolazione generale**



Stockdale AJ et al. J Hepatol. 2020;73:523-532.

Le linee guida EASL riportano le seguenti raccomandazioni.

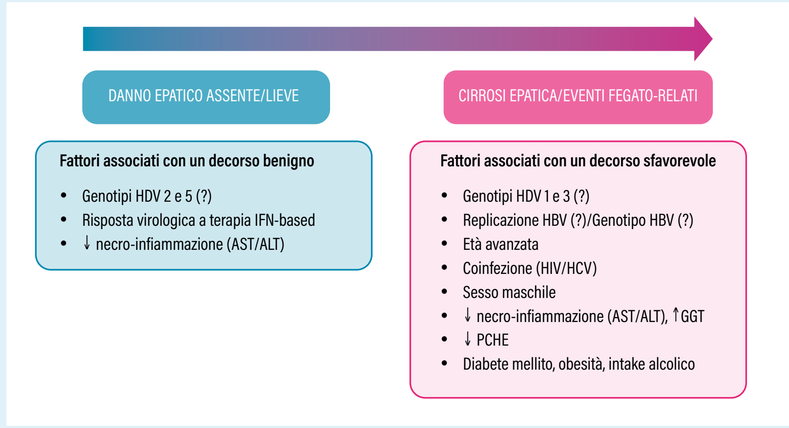
- Tutti i soggetti HBsAg positivi devono essere testati per gli anticorpi anti-HDV almeno una volta nel corso della loro storia clinica con una metodica validata.
- La ripetizione del test va considerata annualmente tra i soggetti HBsAg positivi con comportamenti a rischio. Negli altri casi, invece, andrebbe effettuata solo se clinicamente indicata (nuova comparsa di elevazione degli indici di citolisi epatica, scompenso epatico acuto).
- I soggetti con positività per anti-HDV devono essere sottoposti al test di rilevazione e quantificazione dell'HDV RNA con una metodica validata, standardizzata e ad alta sensibilità al fine di individuare i casi di infezione attiva da HDV.

Le linee guida sottolineano inoltre l'importanza di un'interpretazione adeguata della negatività dell'HDV RNA in soggetti con positività per anti-HDV, in particolare tra coloro che provengono da Paesi africani dove sono prevalenti specifici genotipi e subgenotipi (5). Tenuto conto delle possibili fluttuazioni dell'HDV RNA e della sua potenziale e temporanea non rilevabilità, le linee guida raccomandano la ripetizione del test almeno due volte, prima di definire lo status infettivo di un soggetto.

Suggeriscono inoltre di completare l'inquadramento del paziente con infezione da HDV mediante lo studio completo del profilo virologico HBV nonché di procedere con la stadiazione dell'epatopatia al fine di definirne il programma di sorveglianza e l'eventuale gestione terapeutica. Le recenti linee guida sottolineano che l'impiego dei test non invasivi (NITs) nei pazienti con HDV non è ancora completamente validato ed i dati a disposizione sono limitati (6). Pertanto ne raccomandando l'utilizzo, tenendo conto dei *cut-off* proposti dal consenso di Baveno VII, al solo fine di escludere una malattia di fegato cronica evoluta e compensata (cACLD) nonché la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH) (7). Il *gold standard* per la stadiazione dell'epatopatia HDV rimane la biopsia epatica, la cui esecuzione è raccomandata dalle linee guida solo in assenza di franca evidenza di epatopatia evoluta, in quei casi in cui i NITs forniscono dati contrastanti nonché nelle situazioni in cui l'esito dell'esame istologico può modificare la gestione del paziente in termini di sorveglianza e terapia. Essa è inoltre raccomandata nei pazienti con multiple potenziali cause di danno epatico al fine di valutare l'effettivo impatto dell'HDV sul carico di malattia.

Le linee guida EASL suggeriscono per i pazienti con HDV un *follow-up* epatologico con *timing* semestrale o annuale, definito sulla base dello stadio dell'epatopatia nonché del rischio evolutivo (**Figura 2**). Esso dovrebbe includere, oltre ad una adeguata e completa rivalutazione clinica e biochimica del paziente, il monitoraggio virologico con la quantificazione di HDV RNA e HBV DNA, nonché la sorveglianza ecografica per l'HCC.

Figura 2 **Fattori che influenzano l'evoluzione dell'epatopatia HDV-relata**



ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; GGT, gamma-glutamiltransferasi; PCHE, pseudocolinesterasi.
Adattata da:. EASL. J Hepatol. 2023;79:433-460.

Approccio terapeutico

Le novità terapeutiche hanno rappresentano il maggior stimolo per la definizione delle nuove indicazioni dell'EASL per l'HDV. Come sottolineato nel documento, pegIFNα, alla dose standard di 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana per 48 settimane, è stato per anni l'unico trattamento disponibile per i soggetti con infezione da HDV, anche se *off-label*. Il suo utilizzo, gravato dal rischio di molteplici effetti collaterali, risultava controindicato nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, con storia di pregressi episodi di scompenso epatico e/o segni di ipertensione portale.

L'attuale principale novità terapeutica è rappresentata da bulevirtide (BLV). Si tratta di un inibitore dell'entrata di HDV negli epatociti, che le nuove linee guida, tenuto conto degli studi di fase II e III nonché dei recenti risultati di *real life*, suggeriscono di considerare come opzione terapeutica *long-term* alla dose di 2 mg/die per via sottocutanea ed eventualmente in associazione a pegIFNα, in tutti i pazienti con malattia epatica compensata HDV-relata.
Tenuto conto degli studi finora pubblicati, all'incirca il 40-65% dei pazienti trattati con BLV in monoterapia per 48 settimane raggiungono un decremento di almeno 2 log dell'HDV RNA nonché la normalizzazione di ALT, in assenza di eventi avversi seri (8-10). Infatti, BLV si è dimostrato essere un farmaco ben tollerato sebbene in pressoché tutti gli studi finora effettuati sia segnalato un incremento della concentrazione plasmatica degli acidi biliari, imputabile al meccanismo d'azione del farmaco e tendenzialmente asintomatica.

Le linee guida suggeriscono di monitorare il paziente in corso terapia con BLV, oltre che clinicamente, mediante la quantificazione dell'HDV RNA almeno semestralmente (o quanto ritenuto clinicamente utile) nonché con la rivalutazione ogni 3-6 mesi di emocromo, indici di citolisi e funzionalità epatica. Suggeriscono, inoltre, l'applicazione dei NITs annualmente per rivalutare l'epatopatia. Il documento raccomanda di monitorare il paziente dal punto di vista virologico e biochimico a 1, 3, 6 e 12 mesi in caso di interruzione del trattamento con BLV, il cui *timing* non è ancora definibile vista la scarsità di dati. La terapia con BLV va infatti considerata come a lungo termine e la sospensione vagliata solo in casi specifici.
Il documento enfatizza, infine, l'importanza di associare al trattamento per HDV, quello specifico per HBV, come definito dalle relative linee guida (11).

Bibliografia

1. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-460.*
2. *Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis. 2020;221(10):1677-1687.*
3. *Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2019;68(3):512-521.*
4. *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(3):523-532.*
5. *Brichler S, Le Gal F, Butt A, Chevret S, Gordien E. Commercial real-time reverse transcriptase PCR assays can underestimate or fail to quantify hepatitis delta virus viremia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(6):734-740.*
6. *EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-689.*
7. *de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension [published correction appears in J Hepatol. 2022 Apr 14;:]. J Hepatol. 2022;76(4):959-974.*
8. *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.*
9. *Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389(1):22-32.*
10. *Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2022 Oct 28;:]. Lancet Infect Dis. 2023;23(1):117-129.*
11. *European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-398.*

Il trattamento dell'epatite cronica Delta: certezze e aspettative dal congresso EASL 2023

Pietro Lampertico, *SC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano*

Introduzione

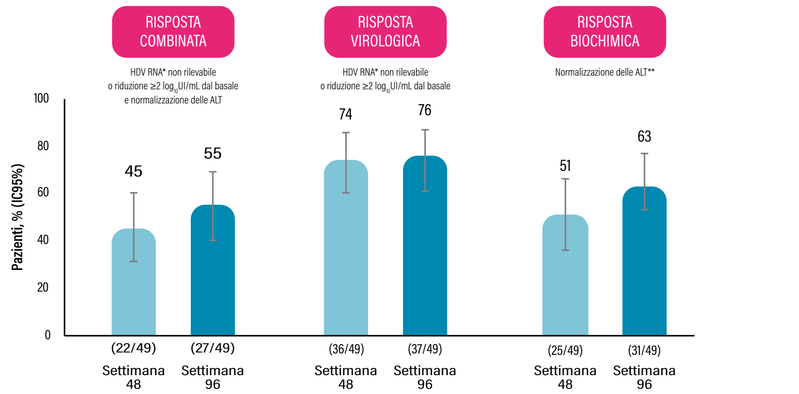
Bulevirtide (BLV), un inibitore dell'entry, è l'unico farmaco approvato da EMA ed AIFA alla dose di 2 mg/die per via sottocutanea per il trattamento di pazienti con epatite cronica (CHD) compensata. I pochi studi pubblicati fino ad ora, sia di fase 2 che di fase 3 che di pratica clinica, dimostrano la sua efficacia e la sua sicurezza per trattamenti fino a 48 settimane. Al recente congresso EASL 2023, sono stati presentati per la prima volta studi che confermano questo profilo anche quanto la terapia viene prolungata fino a 96 settimane.

Studio registrativo di fase III MYR301

Lo studio randomizzato controllato e multicentrico MYR301 ha valutato l'efficacia e sicurezza del trattamento con BLV in pazienti con epatite Delta. I dati delle prime 48 settimane sono stati recentemente pubblicati (1). Al congresso EASL 2023 sono stati presentati per la prima volta i dati di efficacia e sicurezza a 96 settimane (2) (**Figura 1**).

Nei pazienti trattati con BLV 2 mg/die, i tassi di risposta virologica (riduzione > di 2 log IU/ml di HDV RNA rispetto al basale o HDV RNA negativo), biochimica e combinata sono aumentati dal 74 al 76%, dal 51 al 63% e dal 45 al 55%, rispettivamente, estendendo la terapia da 48 a 96 settimane. Anche i tassi di risposta virologica completa (HDV RNA negativo) sono aumentati dal 12 al 20% mentre non si sono osservate riduzioni significative dei livelli sierici di HBsAg. I livelli di *stiffness* misurati mediante Fibroscan sono ulteriormente migliorati con il prolungamento del trattamento: da meno 3,1 LS medio a 48 settimane a meno 4,0 LS medio dopo

Figura 1 **MYR301: efficacia virologica e biochimica in pazienti trattati con BLV 2 mg monoterapia per 96 settimane**



*HDV RNA non rilevabile definito come livelli al di sotto del limite di quantificazione (target non rilevato); **Normalizzazione delle ALT definita nei centri russi come ≤31 U/L per le donne e ≤41 U/L per gli uomini, negli altri centri come ≤34 U/L per le donne e ≤49 U/L per gli uomini.

Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #OS-068

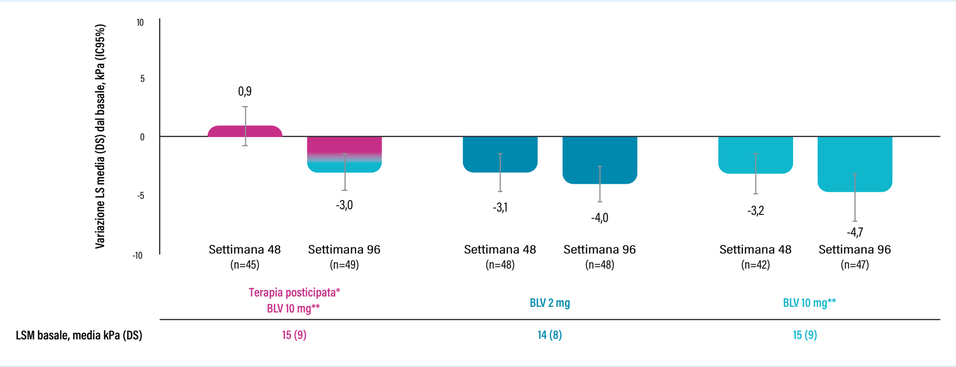
96 settimane (**Figura 2**). I tassi di risposta sono risultati simili nei pazienti trattati con 2 e 20 mg/die (dose non autorizzata). Per quanto riguarda la *safety*, i favorevoli dati delle prime 48 settimane si sono confermati nelle seconde 48 settimane: nessun paziente ha interrotto precocemente il trattamento per effetti collaterali, non si sono verificati eventi avversi gravi (EAS) legati al farmaco. I livelli sierici di acidi biliari, già elevati dopo il primo anno, sono rimasti stabili durante il secondo anno di terapia. Lo studio è ancora in corso, la durata prevista di terapia con BLV è 144 settimane.

Outcome di pazienti con risposta virologica subottimale a settimana 24

Lo studio MYR301 ha offerto anche l'occasione di studiare l'andamento nel tempo dei pazienti con non risposta virologica (<1 log riduzione HDV RNA dal basale) a settimana 24 che hanno continuato la terapia, BLV 2 mg/die, fino a settimana 96 (3) (**Figura 3**). La percentuale di pazienti con non-risposta virologica è diminuita dal 21% a settimana 24, al 19% alla settimana 48 e all'11% a settimana 96. In termine numerici, dei 10 pazienti con non risposta virologica alla settimana 24 solo 4 sono rimasti *non responder* alla settimana 96, ma nella maggior parte dei casi si è assistito ad una normalizzazione o miglioramento dei livelli di ALT.

Per quanto riguarda invece i 12 pazienti con risposta parziale a settimana 24, definita con riduzione della viremia tra 1 e 2 log, 11 (92%) hanno ottenuto una risposta virologica prolungando il trattamento fino 96 settimane. In conclusione, quindi, la maggior parte dei pazienti con risposta subottimale (non risposta o risposta parziale) a settimana 24 ha avuto un'ulteriore riduzione della viremia prolungando il trattamento fino a 96 settimane. I pochi pazienti che non hanno avuto una riduzione significativa della viremia a settimana 96 hanno comun-

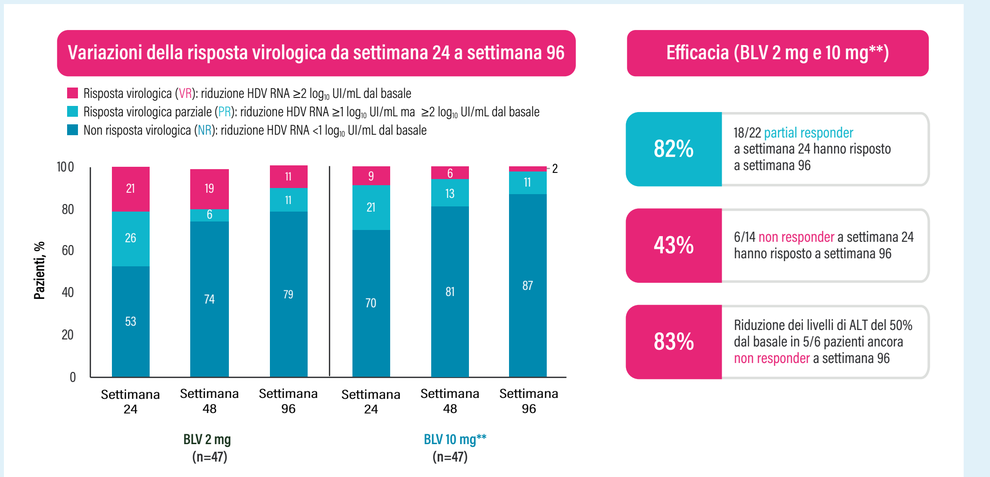
Figura 2 **MYR301: andamento dei livelli di stiffness epatica misurati mediante Fibroscan in pazienti trattati per 96 settimane**



*Il braccio terapia posticipata non ha ricevuto BLV fino a settimana 48; LS, minimi quadrati; **BLV 10 mg, dosaggio non autorizzato per l'uso clinico; LSM, misurazione stiffness epatica

Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #OS-068

Figura 3 **MYR301: evoluzione della risposta virologica e biochimica a 96 settimane in pazienti con risposta virologica subottimale* dopo 24 settimane di trattamento con BLV 2 mg monoterapia**



*Risposta virologica precoce subottimale definita come non risposta o risposta parziale a settimana 24; **BLV 10 mg, dosaggio non autorizzato per l'uso clinico

Lampertico P, et al. EASL 2023. Poster #LBP-20.

que avuto, nella maggior parte dei casi, un miglioramento dei livelli di ALT. Dal punto di vista pratico, è consigliabile sospendere la terapia con BLV 2 mg/die solo nei pazienti che non presentano alcuna riduzione della viremia ed alcuna riduzione delle ALT.

Efficacia e sicurezza di BLV nei pazienti con cirrosi compensata

Lo studio SAVE-D è uno studio retrospettivo multicentrico europeo che ha lo scopo di descrivere l'efficacia e la sicurezza di BLV 2 mg/die in pazienti affetti da cirrosi epatica compensata con o senza ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH) (4). Sono stati arruolati 176 pazienti in 37 centri europei. Dopo 96 settimane di terapia, la viremia è scesa di circa 3,2 log IU/ml, i tassi di risposta virologica, biochimica e combinata sono stati del 77%, 73% e 58% rispettivamente (**Figura 4**). La percentuale dei pazienti con risposta virologica completa è aumentata progressivamente fino al 43% a settimana 96. La probabilità cumulativa a 96 settimana di scompenso epatico e carcinoma epatocellulare (HCC) è stata del 2,4% e del 5,9% rispettivamente. Il trattamento è stato ben tollerato, un solo paziente ha dovuto smettere la terapia per una reazione cutanea locale di tipo allergico.

Miglioramento della fibrosi epatica in pazienti con cirrosi compensata

In uno studio monocentrico condotto in Italia, è stato studiato l'andamento dei marcatori non invasivi di fibrosi epatica in 46 pazienti affetti da cirrosi compensata trattati con BLV 2 mg/die fino a 96 settimane (5). La **Figura 5** illustra i risultati completi di questo studio. Riassumendo, sia APRI che Fib-4 che LSM (*Liver stiffness measurement*) che LSPS (*Liver stiffness spleen size to platelet ratio*) sono significativamente migliorati durante il trattamento antivirale. In conclusione, quindi, il trattamento antivirale con BLV monoterapia riduce in modo significativo i marcatori non invasivi di fibrosi anche in pazienti con epatopatia cronica nodulare.

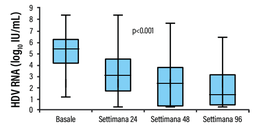
Figura 4 **SAVE-D: BLV 2 mg monoterapia in pazienti con cirrosi epatica compensata**

Studio retrospettivo multicentrico: 176 pazienti da 37 centri europei (Austria, Francia, Germania, Italia)

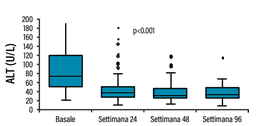
Caratteristiche basali

Caratteristiche basali	BLV 2 mg n=176
Età mediana, anni (range)	50 (19-82)
Uomini, n (%)	104 (59)
Coinfezione da HIV, † n (%)	15 (9)
CPT A, ‡ n (%)	176 (100)
Varici esofagee, § n (%)	65 (54)
Pregressa ascite, n (%)	21 (12)
Storia di HCC, ¶ n (%)	15 (9)
Stiffness epatica, kPa (range)	18.3 (6.4-75.0)
ALT mediana, U/L (range)	77 (23-1074)
Piastrine mediana, mediana 10^3/mm^3 (range)	89 (17-330)
HDV RNA mediana, log_{10} IU/mL (range)	5.4 (1.2-8.5)
Trattamento con NUC, n (%)	160 (91)
Pregresso trattamento con IFN, n(%)	103 (59)

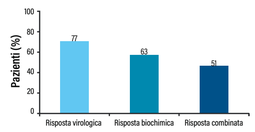
Livelli di HDV RNA



Livelli ALT



Efficacia a 96 settimane



Profilo di sicurezza
Aumento dei livelli sierici degli acidi biliari.
Prurito lieve in 18 pazienti (10%)

†Tutti i pazienti con HIV RNA non rilevabile; ‡6/29 (28%) pazienti con CPTA6; §46 (26%) pazienti in profilassi; ¶11 patients (6%) con HCC in fase attiva.
Degasperi E, et al. 23rd HDIN meeting; 21 June 2023.

Figura 5 **HEP4Di: andamento dei marcatori non invasivi di fibrosi con BLV 2 mg a 96 settimane**

Studio monocentrico, longitudinale di real life: 46 pazienti con cirrosi epatica compensata e CSPH

Variabili	Basale	Settimana 24	Settimana 48	Settimana 72	Settimana 96	p value
APRI	3.5 (0.6-16.5)	1.5 (0.4-6.7)	1.3 (0.3-6.9)	1.3 (0.3-3.6)	1.2 (0.3-4.5)	**<0.001**
FIB-4	6.1 (1.3-28.1)	5.1 (1.1-12.9)	4.9 (0.9-14.3)	4.6 (0.9-7.2)	4.8 (1.2-9.0)	**0.003**
LSM, kPa	17.2 (6.4-68.1)	14.4 (5.0-51.9)	13.8 (5.4-54.3)	16.5 (6.2-40.4)	13.1 (5.3-43.4)	0.12*
SSM, kPa	50.3 (19.7-100)	58.7 (12.8-100)	51.2 (23.1-100)	55.8 (18.2-100)	47.9 (21.2-96.9)	0.69
ElastPQ fegato, kPa	14.3 (4.2-35.2)	14.2 (4.4-41.4)	11.5 (5.8-36.5)	16.3 (6.6-25.8)	10.9 (7.0-22.3)	0.54
ElastPQ milza, kPa	36.9 (12.8-114)	46.8 (6.7-126)	38.2 (9.3-78.1)	44.2 (28.6-94.7)	30.6 (17.4-51.8)	0.31
LSPS	4.1 (0.5-23.7)	3.7 (0.21-30.7)	3.8 (0.3-14.3)	4.5 (0.3-9.5)	5.1 (0.4-8.8)	0.30*

*** LSM settimana 48 vs. LSM al basale: p=0.001; LSPS settimana 48 vs. LSPS al basale: p=0.001**
CSPH: ipertensione portale clinicamente significativa; APRI: indice del rapporto tra AST e piastrine; LSM: misurazione stiffness epatica; SSM: misurazione stiffness della milza; ElastPQ: elastografia shear-wave LSPS: punteggio del rapporto stiffnes fegato-milza-piastrine
Degasperi E, et al. Poster EASL 2023 SAT-175

Efficacia e sicurezza di BLV nei pazienti con cirrosi scompensata lieve (Child-B)

In uno studio retrospettivo europeo che ha coinvolto i centri di Germania, Italia ed Austria, sono stati trattati con BLV 2 mg/die monoterapia 14 pazienti affetti da cirrosi epatica lievemente scompensata (Child B) (6).

Il trattamento ha indotto una riduzione sia dei livelli di viremia che delle transaminasi. Il 67% ha avuto una risposta virologica, il 47% una risposta biochimica ed il 27% una risposta clinica (**Figura 6**). Anche in questi pazienti il profilo di sicurezza del farmaco è stato ottimale, nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia per effetti collaterali. Poiché l'utilizzo di questa terapia in questi pazienti è al momento *off-label,* questo trattamento può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi Child B solo dopo approvazione da parte del Comitato Etico (CE) o all'interno di studi clinici.

Studio di sospensione di BLV

La durata ottimale del trattamento con BLV monoterapia è al momento sconosciuta. Esite un unico caso pubblicato in letteratura di guarigione da HDV senza perdita di HBsAg a seguito di un trattamento di 3 anni con BLV monoterapia (7). Al congresso EASL 2023 è stato presentato uno studio retrospettivo di pratica clinica condotto in Austria che ha coinvolto 7 pazienti di cui 5 trattati con BLV monoterapia per una durata variabile di tempo (8).

Dei 5 pazienti che hanno sospeso la terapia dopo un periodo variabile di trattamento e di risposta virologica, uno ha mantenuto la negatività per HDV RNA anche per periodo di *follow-up* ed un secondo, dopo un lieve *relapse* virologico, ha ottenuto una persistente negatività (**Figura 7**).

Sebbene i dati di questi due casi debbano essere ancora considerati molto preliminari, lo studio austriaco rafforza il concetto che sia possibile ottenere una completa

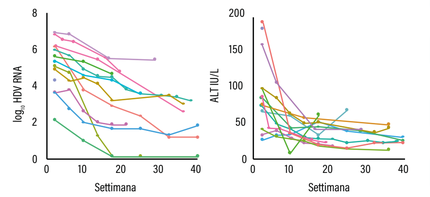
Figura 6 Efficacia e sicurezza di BLV 2 mg monoterapia in pazienti con cirrosi epatica lievemente scompensata (Child B)

Studio retrospettivo, multicentrico*, in real-world in 15 pazienti (follow-up: media 23 settimane)

Caratteristiche basali	Coorte(n=15)
Child-Pugh, n	
A	1†
B	14
Ascite, n	10
Storia sanguinamento esofageo, n	2
Varici esofagee, n	13
Bilirubina, µmol/L (media ± DS)	36.1 ± 24.6
Iperbilirubinemia (>34.2 µmol/L), n	6
Albumina, g/dL (media ± DS)	33.0 ± 4.6
Ipoalbuminemia (<35 g/dL), n	9

Efficacia

Punti e linee descrivono il singolo paziente(n=13)



- 67% — 10/15 pazienti in risposta virologica**
- 47% — 7/15 pazienti con normalizzazione delle ALT
- 27% — 4/15 pazienti migliorati da Child-Pugh B a A
- 27% — 4/5 con miglioramento dell'ascite

Profilo di sicurezza
- 1 paziente con peggioramento della funzionalità epatica dopo l'aggiunta di peg-IFN (non correlato a BLV)
- 1 paziente con ulteriore degradazione dopo inserimento della TIPS e invaginazione dell'ernia (non correlate a BLV)
- 3 pazienti hanno interrotto BLV al trapianto epatico

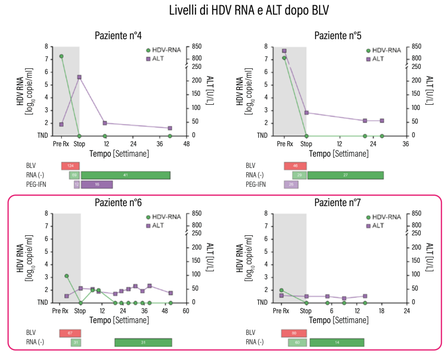
L'utilizzo di BLV nei pazienti con cirrosi Child B è al momento off-label e può essere impiegato solo dopo approvazione dei Comitati Etici e in studi clinici.
*Centri in Austria, Germania e Italia; **Riduzione HDV RNA ≥2 log; † Anamnesi di paracentesi di grandi volumi a causa dell'ascite, ma la risoluzione dell'ascite è avvenuta con l'assunzione di diuretici all'inizio del trattamento. Data la CHD non controllata, il paziente è stato considerato scompensato secondo le raccomandazioni di Baveno VII.
TIPS, Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare

Deterding K, et al. EASL 2023. Poster #LBP-12

Figura 7 Studio austriaco: sospensione guidata di BLV in un gruppo selezionato di pazienti

- Studio retrospettivo, 2 centri austriaci
- 7 pazienti hanno interrotto BLV (5 BLV monoterapia e 2 BLV+IFN) dopo aver mantenuto la negatività di HDV RNA nel lungo termine
- 4 pazienti sono ricaduti (3 nelle 24 settimane di follow-up libero da trattamento e 1 dopo quasi un anno)
- altri 3 (2 trattati con pegIFNa2a) sono rimasti HDV RNA negativi nel follow-up
- solo 1 paziente ha mostrato aumenti significativi delle ALT nelle 24 settimane di sospensione del trattamento
- BLV è stato re-introdotto in 3 pazienti che erano ricaduti; tutti hanno ottenuto di nuovo la risposta virologica

Livelli di HDV RNA e ALT dopo BLV



Durata terapia con BLV	67 settimane	80 settimane
Durata negatività HDV RNA	31 settimane	60 settimane
Cirrosi compensata	sì	sì
Perdita di HBsAg	no	no

HDV RNA non rilevabile: <100 cp/ml (Vienna) e <8 UI/ml (Innsbruck)

Jachs M. et al, JHEP Reports 2023

guarigione da HDV anche in assenza di perdita dell'HBsAg dopo trattamento prolungato con BLV monoterapia. Tuttavia, in attesa di nuovi studi condotti su popolazioni più ampie di pazienti, la sospensione del trattamento con BLV monoterapia in pratica clinica non è al momento raccomandata.

Conclusioni

Al congresso EASL 2023 sono stati presentati molti nuovi studi sul trattamento di HDV con BLV. Nel complesso questi studi non solo rafforzano i dati di efficacia e sicurezza di 48 settimane di trattamento ma estendono questi favorevoli profili fino a 96 settimane. Il farmaco è efficace e sicuro anche in pazienti con cirrosi compensata con o senza CSPH e uno studio preliminare condotto in pochi pazienti suggerisce che lo sia anche in pazienti con cirrosi lievemente scompensata Child-B. Il trattamento antivirale con BLV sembra migliorare i marcatori non invasivi di fibrosi epatica e ridurre il rischio di scompenso epatico nei pazienti con cirrosi.

In conclusione, questi nuovi studi rafforzano sia le recenti linee guida AISF/SIMIT che quelle EASL 2023 sul trattamento dei pazienti con CHD. Tutti i pazienti con CHD devono essere considerati per il trattamento con BLV 2 mg/die, in accordo anche con le indicazioni dell'*European Medicines Agency* (EMA) e dell'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), ma con priorità per i pazienti con fibrosi epatica avanzata o cirrosi compensata e per quelli che non possono essere trattati con pegIFNα.

Bibliografia

1. *H. Wedemeyer, S. Aleman, M.R. Brunetto et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389(1):22-32.*
2. *Wedemeyer H, Soo A., Brunetto M, et al. Efficacy and safety at 96 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy for chronic hepatitis D: results from an interim analysis of a phase 3 randomized study. J Hepatol. 2023;78(S1):S57.*
3. *Lampertico P, Wedemeyer H, Brunetto M, et al. Continued treatment of early non-responder or partial virologic responders with bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis D through week 96 leads to improvement in virologic and biochemical responses. J Hepatol. 2023;78(S1):S113.*
4. *Degasperi E, Anolli MP, de Lédinghen V et al, Virological and clinical outcomes of patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy: the retrospective multicenter European study (Save-D). J Hepatol. 2023;78(S1):S107.*
5. *Degasperi E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, et al. Significant improvement of non-invasive fibrosis tests in HDV compensated cirrhotic patients with clinically significant porta hypertension treated with BLV monotherapy up to 96 weeks. J Hepatol. 2023;78(S1):S1154.*
6. *Dietz-Fricke C, Degasperi E, Lampertico P et al. Off-label Bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis D virus infection in patients with decompensated liver disease. J Hepatol. 2023;78(S1):S108.*
7. *Anolli MP, Degasperi E Allweiss L, et al. A 3-year course of bulevirtide monotherapy may cure HDV infection in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2023; 78:P876–880.*
8. *Jachs M, Panzer M, Hartl L, et al. Stopping bulevirtide in long-term HDV-RNA suppressed patients seems safe and may enable long treatment-free intervals. J Hepatol. 2023;78(S1):S1135.*

La coinfezione da HIV/HBV/HDV: I dati dei congressi più recenti e l'esperienza della coorte ICONA

Massimo Puoti, *SC Malattie Infettive, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca*

Introduzione

In ragione del rinnovato interesse per l'infezione da HDV e dell'elevata prevalenza della stessa tra le persone che vivono con l'infezione da HIV (*Persons Living With Hiv PLWH*) sia in occasione della recente *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* di Seattle e del congresso dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) sono stati presentati dati sulla coinfezione da HDV in PLWH. Contemporaneamente sono stati pubblicate le prime esperienze di trattamento con bulevirtide (BLV) in PLWH.

Dati epidemiologici europei

Anche nei PLWH il tasso di *screening* per anticorpi anti-HDV tra i soggetti HBsAg positivi è decisamente insufficiente. All'EASL sono stati presentati i dati della coorte *ATHENA* che comprende tutti i PLWH in cura in Olanda dal 1998 al 2021 (1). Nei 1668 soggetti HBsAg positivi (58,7% maschi che avevano rapporti con maschi - MSM, 121 persone che hanno usato droghe endovena - PWID e 34% eterosessuali), la percentuale di soggetti sottoposti a ricerca di anti-HDV è passata dal 5% del 2000 al 14% del 2021. Nel 2021, il 13% degli MSM, il 23,5% dei PWID ed il 15,6% degli eterosessuali sono stati sottoposti a *screening* per anti-HDV. L'ipertransaminasemia, la presenza di cirrosi e l'obesità sono risultati associati ad una maggiore probabilità di *screening* per anti-HDV.

Nella coorte francese Dat'AIDS sono stati valutati 3737 PLWH HBsAg positivi, di cui 2406 (88%) sono stati sottoposti a ricerca di reattività anti-HDV (2). Trecentosettantasei soggetti (16%) sono risultati anti-HDV positivi; di questi erano disponibili i dati di ricerca dell'HDV RNA in 175 PLWH (46%): 87 PLWH (57%) sono risultati HDV RNA positivi. La prevalenza di anticorpi anti-HDV è risultata del 56,5% tra PWID, 38,2% tra i PLWH provenienti dall'Europa orientale e del 42,4% tra le persone con coinfezione da HCV. I fattori associati con una sierologia positiva per anti-HDV sono risultati in analisi multivariata l'essere PWID o eterosessuali in confronto con MSM, la provenienza dall'Africa o dall'Est Europa, la coinfezione da HCV, la durata dell'infezione da HIV.

Ventisette PLWH HBsAg positivi hanno acquisito l'HDV durante il *follow-up* e quindi l'incidenza della superinfezione da HDV è risultata pari a 0,12 per 100 anni persona con IC (0.08 e 0.18) con un tempo medio dalla diagnosi di HBsAg positività di 11,4 anni. I pazienti con infezione incidente avevano le stesse caratteristiche di quelli con infezione prevalente ad eccezione di un'età maggiore (48 anni vs 37,3).

I dati della coorte ICONA

Al congresso dell'EASL sono stati presentati anche i dati della coorte ICONA (3) con uno studio che aveva tre obiettivi:

- valutare la prevalenza di infezione da HDV tra i PLWH HBsAg positivi della coorte ICONA attraverso la determinazione della reattività anti-HDV e per HDV RNA
- valutare se la sovrainfezione da HDV pregressa od attiva fosse associata all'incidenza di eventi correlati a malattia di fegato avanzata
- valutare l'impatto sul livello di viremia da HDV di farmaci antiretrovirali che *in vitro* hanno potenziale attività inibente sulla esposizione del *Sodium Taurocolate Co-Transporting Peptide* (NTCP), il recettore usato dall'antigene di superficie per l'ingresso sia di HBV che di HDV sulla cellula epatica.

Dei 18.285 PLWH arruolati nella coorte ICONA 1028 (5,6%) presentavano almeno un test positivo per la ricerca di HBsAg. Di questi 809 (78,7%) avevano almeno un test per anti-HDV od un campione di siero per l'esecuzione del test: 152/809 PLWH HBsAg positivi (18,8%) hanno dimostrato reattività anti-HDV. Nella **tabella 1** sono mostrati i dati clinici e demografici di questi 809 soggetti stratificati per reattività anti-HDV.

Per 95 PLWH dei 152 con reattività anti-HDV era disponibile un campione di plasma per determinare le concentrazioni di HDV RNA. Di questi 63 (67,7%) sono risultati HDV RNA positivi. I PLWH con HDV RNA erano più frequentemente nativi italiani (97% vs 72%) e presentavano più frequentemente segni bioumorali di malattia epatica avanzata con FIB-4 > 3,25 (34% vs 9,7%) come illustrato in **tabella 2**.

Inoltre, il 12% dei soggetti ha presentato coinfezione con 4 virus HIV, HBV, HCV, HDV. Non è stata osservata una correlazione significativa tra l'esposizione a farmaci che riducono *in vitro* l'espressione di NTCP ed il livello di HDV RNA sia in analisi multivariata che univariata.

Tabella 1 Dati degli 809 PLWH HBsAg positivi stratificati per la reattività anti-HDV

	HDVAb negativi N=657 (81.2%)	HDVAb positivi N=152 (18.8%)	p
Età, mediana (IQR)	39 (33-47)	37 (33-43)	0.025
Genere femminile, n (%)	119 (18.1)	12 (7.9)	0.002
Italiani, n (%)	500 (76.1)	137 (90.1)	<0.001
Fattore di rischio principale per HIV, n(%)			
MSM	244 (37.1)	20 (13.2)	
PWID	104 (15.8)	102 (67.1)	<0.001
Eterosessuali	262 (39.9)	21 (13.8)	
Altri/non noto	42 (6.4)	9 (5.9)	
Continente d'origine, n (%)			
Africa	71 (10.8)	6 (3.9)	
Asia	8 (1.2)	2 (1.3)	
Europa	536 (81.6)	141 (92.8)	0.028
America Latina	33 (5.0)	2 (1.3)	
Nord Africa e Medio Oriente	7 (1.0)	1 (0.7)	
Oceania/Nord America	2(0.3)	0 (0.0)	
Uso di alcol, n (%)	144 (21.9)	23 (38.9)	
Si	230 (35.0)	36 (23.7)	0.944
No	283 (43.1)	93 (61.2)	
Non Noto			

	HDVAb negativi N=657 (81.2%)	HDVAb positivi N=152 (18.8%)	p
Mesi tra la ricerca di HDVAb ed ultimo follow-up disponibile, mediana (IQR)	51.8 (16.5-107.0)	63.2 (19.2-140.6)	0.100
Pazienti con ultimo follow-up nel 2021-22	275 (41.9)	35 (23.0)	<0.001
ART iniziata, n (%)	597 (90.9)	121 (79.6)	<0.001
Diagnosi di AIDS all'arruolamento nella coorte	103 (15.7)	18 (11.8)	0.232
CD4 al basale*, cellule/µl, mediana (IQR)	322 (145-497)	307(148-565)	0.650
HIV RNA basale*, log10, cps/ml, mediana (IQR)	4.73 (4.05-5.25)	4.46 (3.50-5.01)	0.017
FIB-4 > 3.25 alla misurazione di HDVAb, n (%)	69 (11.0)	36 (25.2)	<0.001
FIB-4 > 3.25 all'ultimo follow-up disponibile, n (%)	60 (9.2)	39 (26.2)	<0.001
Scompenso epatico all'arruolamento nella coorte, n (%)	1 (0.1)	1 (0.7)	0.258
Scompenso epatico all'ultimo follow-up disponibile, n (%)	9 (1.4)	10 (6.6)	<0.001
HCC all'arruolamento nella coorte, n (%)	0 (0.0)	3 (2.0)	<0.001
HCC all'ultimo follow-up, n (%)	2 (0.3)	8 (5.3)	<0.001
Morte per qualsiasi causa, n (%)	59 (8.9)	30 (19.7)	<0.001
Morte correlata ad epatopatia, n (%)	11 (1.67)	16 (10.5)	<0.001
HCVAb alla misurazione di HDVAb, n (%) Positivo	104 (15.8)	100 (65.8)	<0.001
HCV RNA alla misurazione di HDVAb tra HCVAb positivi, n (%) Positivo	16 (15.4)	11 (11.0)	0.001

* conta CD4 più bassa / misurazione HIV RNA più elevata prima del test per HDVAb

Tabella 2 Dati dei 93 pazienti anti-HDV positivi della coorte ICONA stratificati per la reattività per HDV RNA

	HDV RNA negativi N=30 (32.2%)	HDV RNA positivi N=63 (67.7%)	p
Età, mediana (IQR)	46 (37-48)	43 (37-49)	0.921
Genere femminile, n (%)	3 (10.0)	4 (6.3)	0.308
Fattore di rischio principale per HIV, n(%)			
MSM	3 (23.3)	7 (11.1)	
PWID	18 (60.0)	44 (69.8)	0.350
Eterosessuali	7 (23.3)	6 (9.5)	
Altri/non noto	2 (6.2)	6 (9.5)	
Italiani, n (%)	22 (73.3)	61 (96.8)	<0.001
Uso di alcol, n(%)			
Si	8 (26.7)	20 (31.7)	
No	12 (40.0)	19 (30.2)	0.641
Non Noto	10 (33.3)	24 (38.1)	

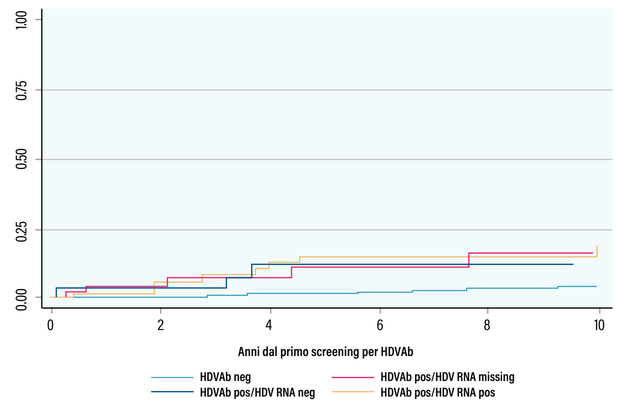
	HDV RNA negativi N=30 (32.2%)	HDV RNA positivi N=63 (67.7%)	p
CD4 al basale*, cellule /µl, mediana (IQR)	300 (76-503)	256 (156-497)	0.699
HIV RNA basale*, log10, cp/ml, mediana (IQR)	4.56 (3.99-5.15)	4.39 (3.42-4.89)	0.181
FIB-4 > 3.25 alla determinazione di HDVAb, n (%)	3 (10.3)	21 (34.4)	0.054
HCVAb alla determinazione di HDVAb , n (%) Positivo	19 (59.4)	45 (71.4)	0.346
HDV RNA, log10 IU/mL, median (IQR)	-	5.75 (3.67-7.15)	-
HCVAb positivo, n(%)	21 (70%)	50 (79.4%)	0.320
HCV RNA positivo, n (%)	10 (33.3)	8 (12.7)	0.018

* conta CD4 più bassa / misurazione HIVRNA più elevata prima del test per HDVAb

In un *follow-up* mediano di 5,1 anni (2-9,9) sono stati osservati in totale 37 eventi correlati a malattia epatica (*Liver Related Hard Outcome* – LRHO: 13 decessi per epatopatia, 7 epatocarcinomi e 17 scompensi epatici) in 736 PLWH HBsAg positivi. Le curve di Kaplan Meier (**Figura 1**) hanno evidenziato una probabilità cumulativa di LRHO del 4,2% a 5 anni (IC95% 2,8-6,3%): 2% (1-3,9%) in PLWH anti-HDV negativi e 11,0% (4,1-27,6) per HDVAb pos/HDV-RNA *missing*, 12,0% (4,0-32,8) per HDVAb pos/HDV RNA neg e 14,8% (7,3-28,7) per HDVAb/HDV RNA pos (*log-rank* p<0.01).

Nel modello di Cox, dopo aver corretto per variabili presenti al basale (età, consumo di alcol, nadir dei CD4) e tempo dipendenti (reattività anti HCV), i PLWH con reattività per HDV RNA hanno presentato un rischio di LRHO 4,8 volte superiore rispetto ai PLWH anti-HDV negativi (**Tabella 3**).

Figura 1 **Curve di Kaplan Meier per l'incidenza di LRHO dal primo test per anti-HDV sulla base dello status per HDV in PLWH HBsAg+ della coorte ICONA**



LHRO, eventi correlati a malattia epatica

In conclusione, i dati della coorte ICONA dimostrano che tra i PLWH HBsAg positivi 1 su 5 presenta una coinfezione da HDV che è attiva in 2 su 3. La coinfezione attiva da HDV incrementa di 5 volte il rischio di LRHO. L'esposizione a farmaci antiretrovirali che riducono *in vitro* l'espressione di NTCP non si associa a una minore replicazione di HDV.

Tabella 3 **Hazard Ratio per LRHO sulla base dello status per HDV**

HDV status	HR	IC 95%		p	AHR	IC 95%		p
HDVAb negativo	1				1			
HDVAb pos/HDV RNA non determinato	4.99	1.93	12.88	0.001	3.34	1.20	9.25	0.020
HDVAb pos / HDV RNA negativo	3.87	1.28	11.72	0.017	2.19	0.69	6.92	0.180
HDVAb pos/HDV RNA positivo	6.60	3.07	14.14	<0.001	4.82	2.05	11.32	<0.001

Corretto per uso di alcol al basale nadir CD4 età e status HCV tempo dipendente (HCVAb neg, HCV RNA pos , HCVAb pos HCV RNA neg, HCVAb pos HCV RNA missing)

Terapia anti-HDV in PLWH

A 40 anni dalla scoperta del virus dell'Epatite Delta, bulevirtide (BLV) è il primo farmaco specifico approvato per la terapia di questa infezione che agisce legandosi al NTCP ed inibendo l'ingresso del virus Delta nella cellula epatica. I dati degli studi controllati registrativi e degli studi di vita reale presentati al *Liver International Congress* di Vienna hanno dimostrato che la monoterapia con bulevirtide è in grado di determinare a 96 settimane dall'inizio:

- in uno studio registrativo, risposta virologica (decremento di HDV RNA di 2 logaritmi rispetto ai livelli pre-terapia) nel 76%, risposta biochimica (normalizzazione dei valori delle ALT) nel 63%, risposta combinata (virologica e biochimica) nel 55% e negativizzazione dell'HDV RNA nel 20% (4). In questo studio un solo paziente dei 49 in terapia presentava infezione da HIV.

- in uno studio retrospettivo condotto in 176 pazienti con cirrosi, risposta virologica nel 77%, risposta biochimica nel 73%, risposta combinata nel 58% e negativizzazione dell'HDV RNA nel 43% (5). Quindici pazienti su 176 presentavano infezione da HIV, ma i dati presentati non consentono di valutare le percentuali di risposta in questi PLWH; viene comunque riportato che le percentuali di risposta sono sovrapponibili a quelle osservate nelle 161 persone senza infezione da HIV e che non si sono osservate perdita di efficacia della terapia antivirale in termini di *breakthrough* del controllo della replicazione di HIV e decremento dei CD4.

Nelle settimane precedenti al congresso dell'EASL sono stati pubblicati i dati comparativi di 13 pazienti con infezione da HDV, di cui 5 con coinfezione da HIV trattati con bulevirtide 2 mg/die per una mediana di 11 mesi inclusi anche nello studio retrospettivo citato in precedenza. Una risposta combinata è stata osservata nel 66% dei soggetti senza e nel 60% dei soggetti con infezione da HIV. Anche in questi 5 pazienti i livelli di HIV RNA sono rimasti non dosabili, mentre si è osservato un incremento del rapporto CD4/CD8 (6).
In precedenza, al CROI, erano stati presentati i dati di una coorte francese (7) comprendente 14 PLWH trattati con bulevirtide monoterapia per 12 mesi con una riposta virologica del 57%, risposta combinata del 57% e con negativizzazione dell'HDV RNA del 50%; 7 PLWH trattati con bulevirtide 2 mg in combinazione con interferone peghilato hanno avuto una risposta virologica del 57%, combinata del 29% e con negativizzazione dell'HDV RNA nel 57%. In questo studio, 2 pazienti assumevano terapie antiretrovirali comprendenti inibitori della proteasi che *in vitro* interagiscono negativamente con bulevirtide, ma la risposta al farmaco in questi PLWH non è analizzata separatamente. Tutti gli studi citati hanno osservato nei PLWH la stessa buona tollerabilità di bulevirtide riportata nelle persone senza infezione da HIV.

In conclusione i dati disponibili in 29 PLWH dimostrano che l'efficacia e la tollerabilità di bulevirtide è simile a quella osservata nei pazienti senza infezione da HIV. Stante l'elevata prevalenza di questa infezione lo *screening* "riflesso" per anti-HDV ed HDV RNA dovrebbe essere implementato nei PLWH HBsAg positivi, tra i quali i livelli di *screening* sono ancora ingiustificatamente bassi. Data l'elevata progressione della malattia nei PLWH con attiva replicazione di HDV, l'inizio della terapia antivirale con bulevirtide dovrebbe essere considerata con particolare attenzione nei PLWH.

Bibliografia

1. *Boyd A et al. Low coverage of hepatitis D virus testing in individuals with HIV and HBV in the Netherlands (ATHENA): a retrospective, cross-sectional and longitudinal study. The International liver congress Wien June 21st-June 24th 2023.*
2. *Alfaiate D et al. Prevalence (15%) and incidence of delta hepatitis in HIV-HBV coinfected patients in the Dat'AIDS (French) cohort. The International liver congress Wien June 21st-June 24th 2023.*
3. *Puoti M et al. Hepatitis Delta Virus (HDV) infection: frequency and outcome in Persons Living With HIV (PLWH). Data from the ICONA (Italian Cohort of Naïve for Antiretrovirals) cohort. The International liver congress Wien June 21st-June 24th 2023.*
4. *Wedemayer H et al. Efficacy and safety at 96 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy for chronic hepatitis D: results from an interim analysis of a phase 3 randomized study. The International liver congress Wien June 21st-June 24th 2023.*
5. *De Gasperi E et al. Virological and clinical outcomes of patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with bulevirtide monotherapy: the retrospective multicenter european study (SAVE-D). The International liver congress Wien June 21st-June 24th 2023.*
6. *Visco Comandini U et al. Real world efficacy of bulevirtide in HBV/HDV-related cirrhosis including people living with HIV: Results from the compassionate use programme at INMI Spallanzani in Rome, Italy. HIV Med. 2023;1-8.*
7. *De Ledinghen V et al. Bulevirtide +/- PEG-IFN in HIV/HBV/HDV co-infected patients in real-life settings. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Seattle February 19-22 2023.*

Con la sponsorizzazione non condizionante di

GILEAD
Creating Possible

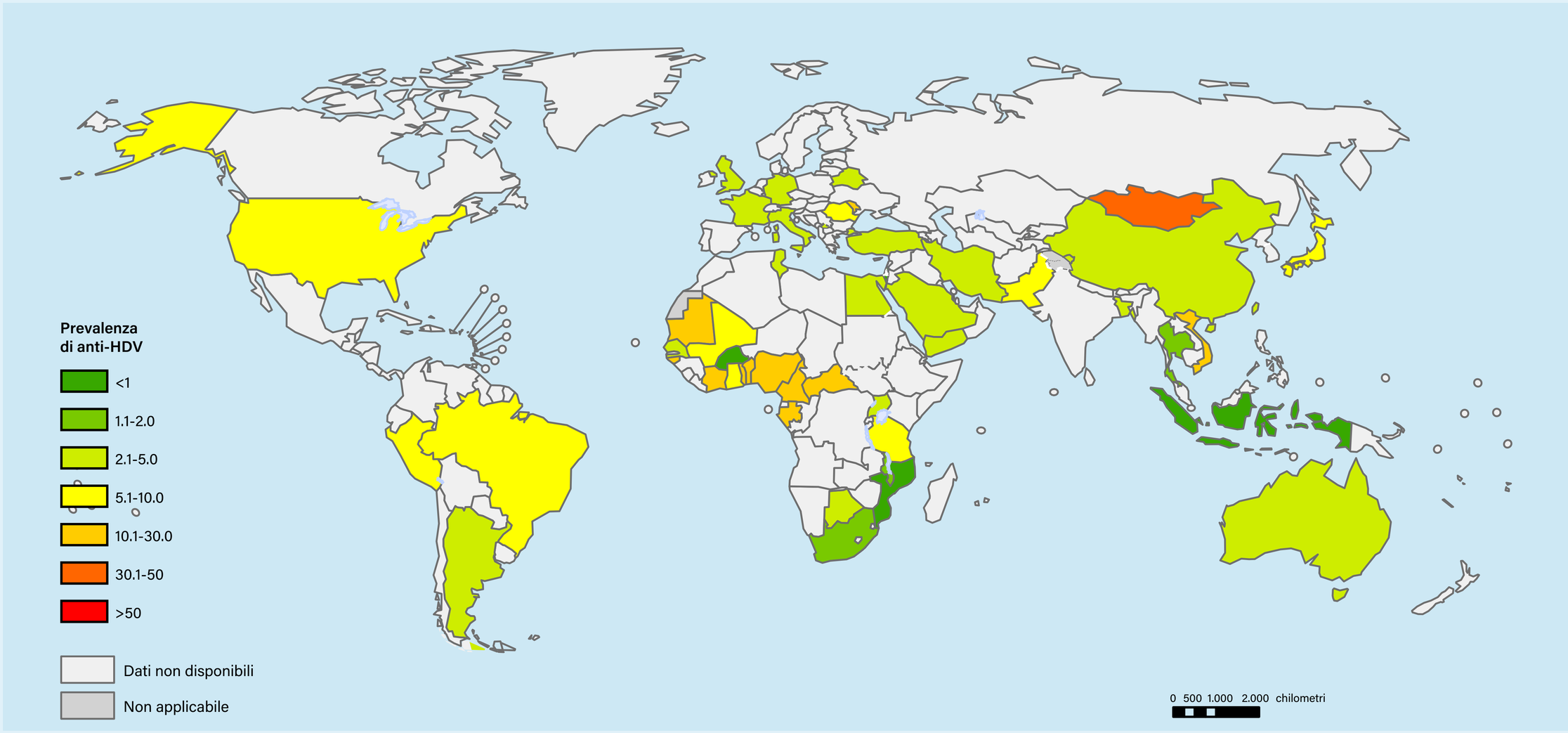
Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: A. Lazzarin
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: R. Fiocchi
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli

© Effetti srl 2023
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Supplemento n° 1 alla rivista **ReadFiles** n° 3 settembre 2023. Anno 24
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

Figura 1

Prevalenza stimata di anti-HDV tra i soggetti HBsAg positivi nella popolazione generale



Stockdale AJ et al. J Hepatol. 2020;73:523-532.

Figura 2 Fattori che influenzano l'evoluzione dell'epatopatia HDV-relata

DANNO EPATICO ASSENTE/LIEVE

CIRROSI EPATICA/EVENTI FEGATO-RELATI

Fattori associati con un decorso benigno

- Genotipi HDV 2 e 5 (?)
- Risposta virologica a terapia IFN-based
- ↓ necro-infiammazione (AST/ALT)

Fattori associati con un decorso sfavorevole

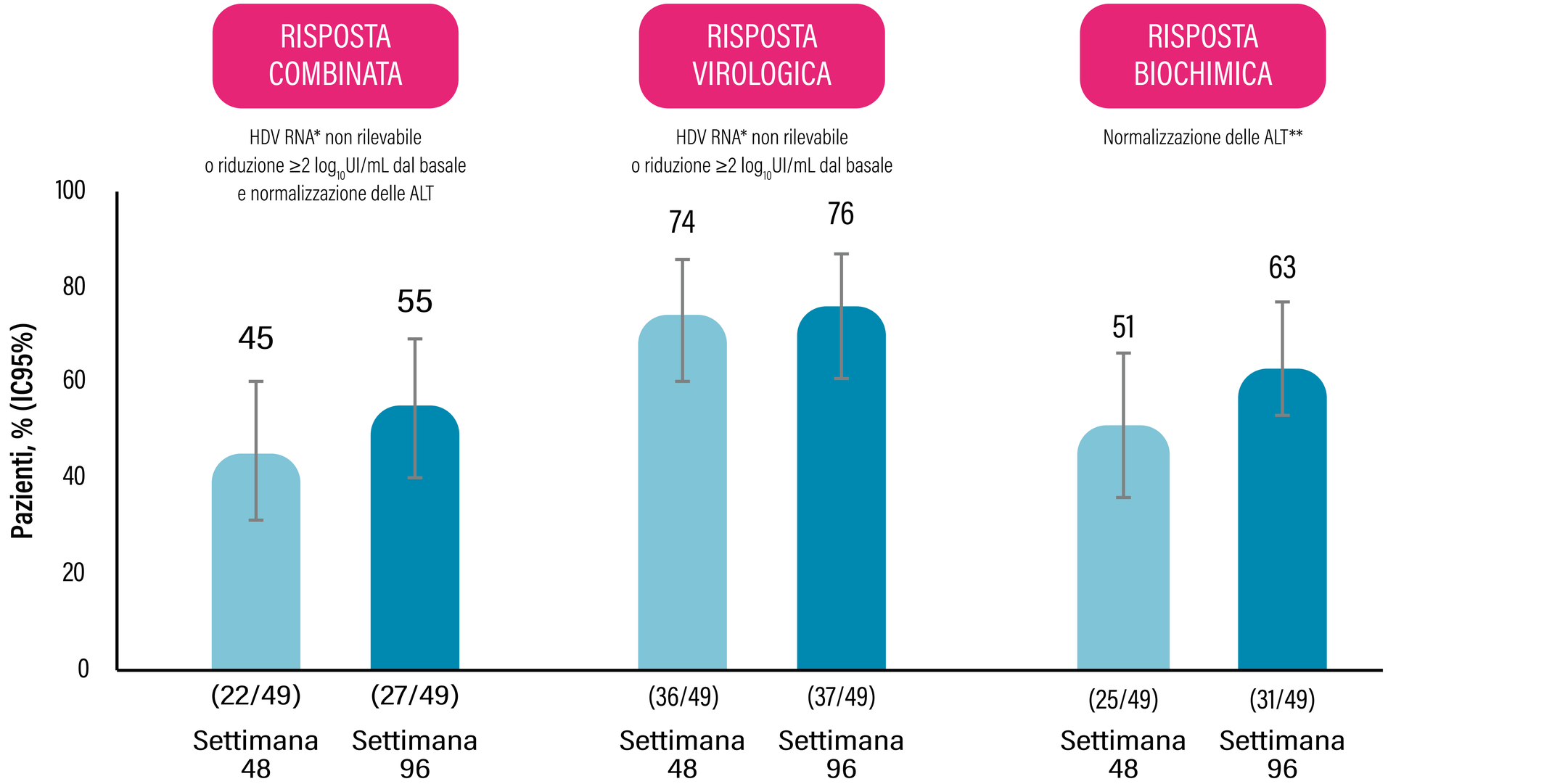
- Genotipi HDV 1 e 3 (?)
- Replicazione HBV (?)/Genotipo HBV (?)
- Età avanzata
- Coinfezione (HIV/HCV)
- Sesso maschile
- ↓ necro-infiammazione (AST/ALT), ↑GGT
- ↓ PCHE
- Diabete mellito, obesità, intake alcolico

ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; GGT, gamma-glutamiltransferasi; PCHE, pseudocolinesterasi.

Adattata da:. EASL. J Hepatol. 2023;79:433-460.

Figura 1

MYR301: efficacia virologica e biochimica in pazienti trattati con BLV 2 mg monoterapia per 96 settimane

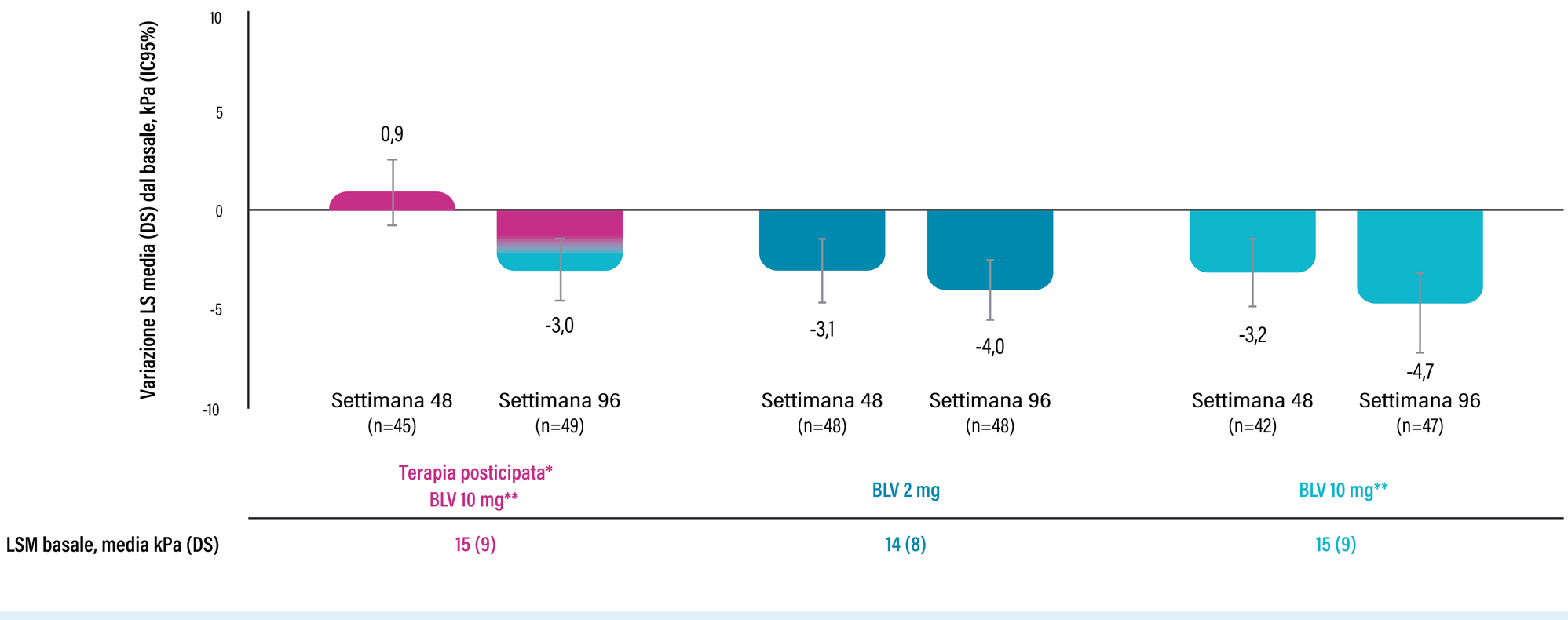


*HDV RNA non rilevabile definito come livelli al di sotto del limite di quantificazione (target non rilevato); **Normalizzazione delle ALT definita nei centri russi come ≤31 U/L per le donne e ≤41 U/L per gli uomini, negli altri centri come ≤34 U/L per le donne e ≤49 U/L per gli uomini.

Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #OS-068

Figura 2

MYR301: andamento dei livelli di stiffness epatica misurati mediante Fibroscan in pazienti trattati per 96 settimane



*Il braccio terapia posticipata non ha ricevuto BLV fino a settimana 48; **BLV 10 mg, dosaggio non autorizzato per l'uso clinico; LS, minimi quadrati; LSM, misurazione stiffness epatica

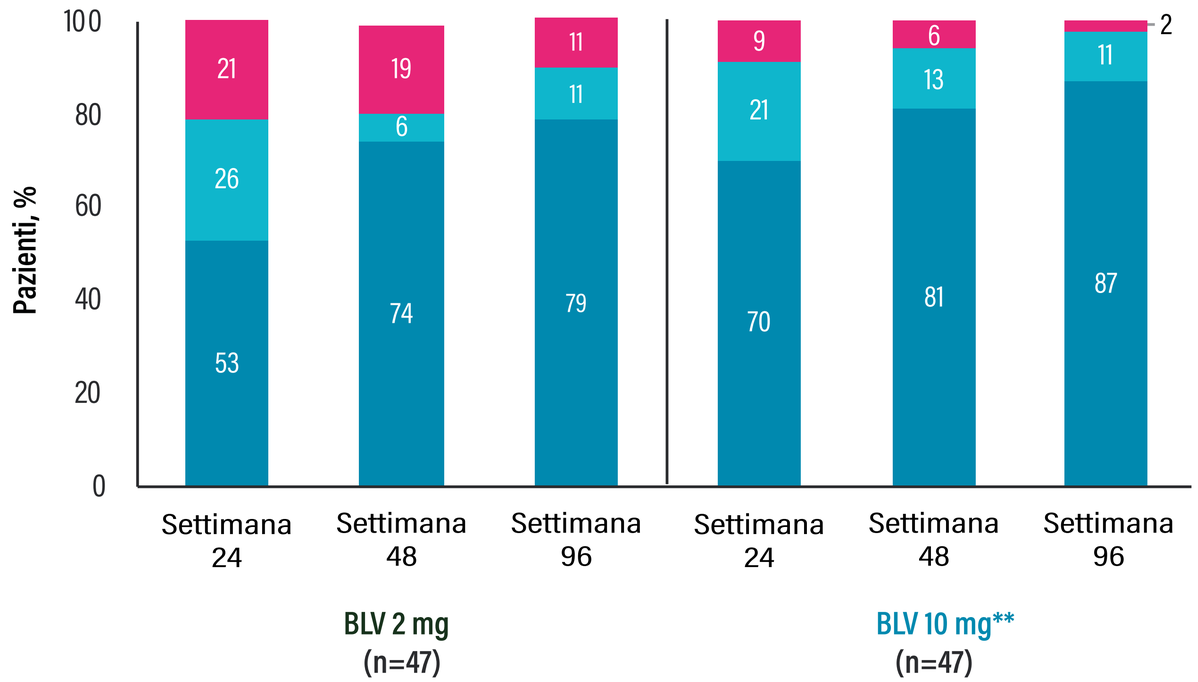
Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #OS-068

Figura 3

MYR301: evoluzione della risposta virologica e biochimica a 96 settimane in pazienti con risposta virologica subottimale* dopo 24 settimane di trattamento con BLV 2 mg monoterapia

Variazioni della risposta virologica da settimana 24 a settimana 96

- Risposta virologica (VR): riduzione HDV RNA ≥2 log_{10} UI/mL dal basale
- Risposta virologica parziale (PR): riduzione HDV RNA ≥1 log_{10} UI/mL ma ≥2 log_{10} UI/mL dal basale
- Non risposta virologica (NR): riduzione HDV RNA <1 log_{10} UI/mL dal basale



Efficacia (BLV 2 mg e 10 mg**)

82% — 18/22 partial responder a settimana 24 hanno risposto a settimana 96

43% — 6/14 non responder a settimana 24 hanno risposto a settimana 96

83% — Riduzione dei livelli di ALT del 50% dal basale in 5/6 pazienti ancora non responder a settimana 96

*Risposta virologica precoce subottimale definita come non risposta o risposta parziale a settimana 24; **BLV 10 mg, dosaggio non autorizzato per l'uso clinico;

Lampertico P, et al. EASL 2023. Poster #LBP-20.

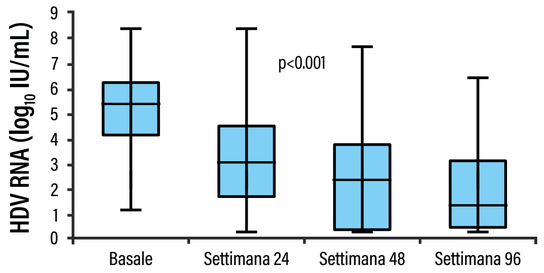
Figura 4 SAVE-D: BLV 2 mg monoterapia in pazienti con cirrosi epatica compensata

Studio retrospettivo multicentrico: 176 pazienti da 37 centri europei (Austria, Francia, Germania, Italia)

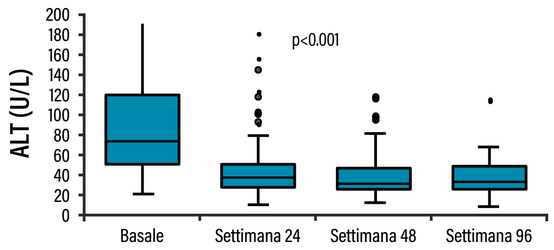
Caratteristiche basali

Caratteristiche basali	BLV 2 mg n=176
Età mediana, anni (range)	50 (19-82)
Uomini, n (%)	104 (59)
Coinfezione da HIV, † n (%)	15 (9)
CPT A, ‡ n (%)	176 (100)
Varici esofagee, § n (%)	65 (54)
Pregressa ascite, n (%)	21 (12)
Storia di HCC, ¶ n (%)	15 (9)
Stiffness epatica, kPa (range)	18.3 (6.4-75.0)
ALT mediana, U/L (range)	77 (23-1074)
Piastrine mediana, mediana $10^3/mm^3$ (range)	89 (17-330)
HDV RNA mediana, log_{10} IU/mL (range)	5.4 (1.2-8.5)
Trattamento con NUC, n (%)	160 (91)
Pregresso trattamento con IFN, n(%)	103 (59)

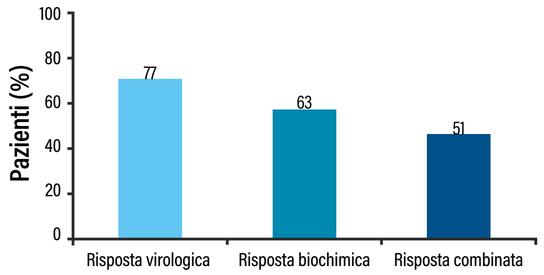
Livelli di HDV RNA



Livelli ALT



Efficacia a 96 settimane



Profilo di sicurezza
Aumento dei livelli sierici degli acidi biliari.
Prurito lieve in 18 pazienti (10%)

†Tutti i pazienti con HIV RNA non rilevabile; ‡6/29 (28%) pazienti con CPT A6; §46 (26%) pazienti in profilassi; ¶11 pazienti (6%) con HCC in fase attiva.

Degasperi E, et al. 23rd HDIN meeting; 21 June 2023.

Figura 5

HEP4Di: andamento dei marcatori non invasivi di fibrosi con BLV 2 mg a 96 settimane

Studio monocentrico, longitudinale di real life: 46 pazienti con cirrosi epatica compensata e CSPH

Variabili	Basale	Settimana 24	Settimana 48	Settimana 72	Settimana 96	p value
APRI	3.5 (0.6-16.5)	1.5 (0.4-6.7)	1.3 (0.3-6.9)	1.3 (0.3-3.6)	1.2 (0.3-4.5)	**<0.001**
FIB-4	6.1 (1.3-28.1)	5.1 (1.1-12.9)	4.9 (0.9-14.3)	4.6 (0.9-7.2)	4.8 (1.2-9.0)	**0.003**
LSM, kPa	17.2 (6.4-68.1)	14.4 (5.0-51.9)	13.8 (5.4-54.3)	16.5 (6.2-40.4)	13.1 (5.3-43.4)	0.12*
SSM, kPa	50.3 (19.7-100)	58.7 (12.8-100)	51.2 (23.1-100)	55.8 (18.2-100)	47.9 (21.2-96.9)	0.69
ElastPQ fegato, kPa	14.3 (4.2-35.2)	14.2 (4.4-41.4)	11.5 (5.8-36.5)	16.3 (6.6-25.8)	10.9 (7.0-22.3)	0.54
ElastPQ milza, kPa	36.9 (12.8-114)	46.8 (6.7-126)	38.2 (9.3-78.1)	44.2 (28.6-94.7)	30.6 (17.4-51.8)	0.31
LSPS	4.1 (0.5-23.7)	3.7 (0.21-30.7)	3.8 (0.3-14.3)	4.5 (0.3-9.5)	5.1 (0.4-8.8)	0.30*

*** LSM a settimana 48 vs. LSM al basale: p=0.001; LSPS a settimana 48 vs. LSPS al basale: p=0.001**
CSPH: ipertensione portale clinicamente significativa; APRI: indice del rapporto tra AST e piastrine; LSM: misurazione stiffness epatica; SSM: misurazione stiffness della milza; ElastPQ: elastografia shear-wave; LSPS: punteggio del rapporto stiffnes fegato-milza-piastrine

Degasperi E, et al. Poster EASL 2023 SAT-175

Figura 6 Efficacia e sicurezza di BLV 2 mg monoterapia in pazienti con cirrosi epatica lievemente scompensata (Child B)

Studio retrospettivo, multicentrico*, in real-world in 15 pazienti (follow-up: media 23 settimane)

Caratteristiche basali	Coorte(n=15)
Child-Pugh, n	
A	1†
B	14
Ascite, n	10
Storia sanguinamento esofageo, n	2
Varici esofagee, n	13
Bilirubina, µmol/L (media ± DS)	36.1 ± 24.6
Iperbilirubinemia (>34.2 µmol/L), n	6
Albumina, g/dL (media ± DS)	33.0 ± 4.6
Ipoalbuminemia (<35 g/dL), n	9

Efficacia

Punti e linee descrivono il singolo paziente(n=13)

67% 10/15 pazienti in risposta virologica**

47% 7/15 pazienti con normalizzazione delle ALT

27% 4/15 pazienti migliorati da Child-Pugh B a A

27% 4/5 con miglioramento dell'ascite

Profilo di sicurezza

- 1 paziente con peggioramento della funzionalità epatica dopo l'aggiunta di peg-IFN (non correlato a BLV)
- 1 paziente con ulteriore degradazione dopo inserimento della TIPS e invaginazione dell'ernia (non correlate a BLV)
- 3 pazienti hanno interrotto BLV al trapianto epatico

L'utilizzo di BLV nei pazienti con cirrosi Child B è al momento off-label e può essere impiegato solo dopo approvazione dei Comitati Etici e in studi clinici.

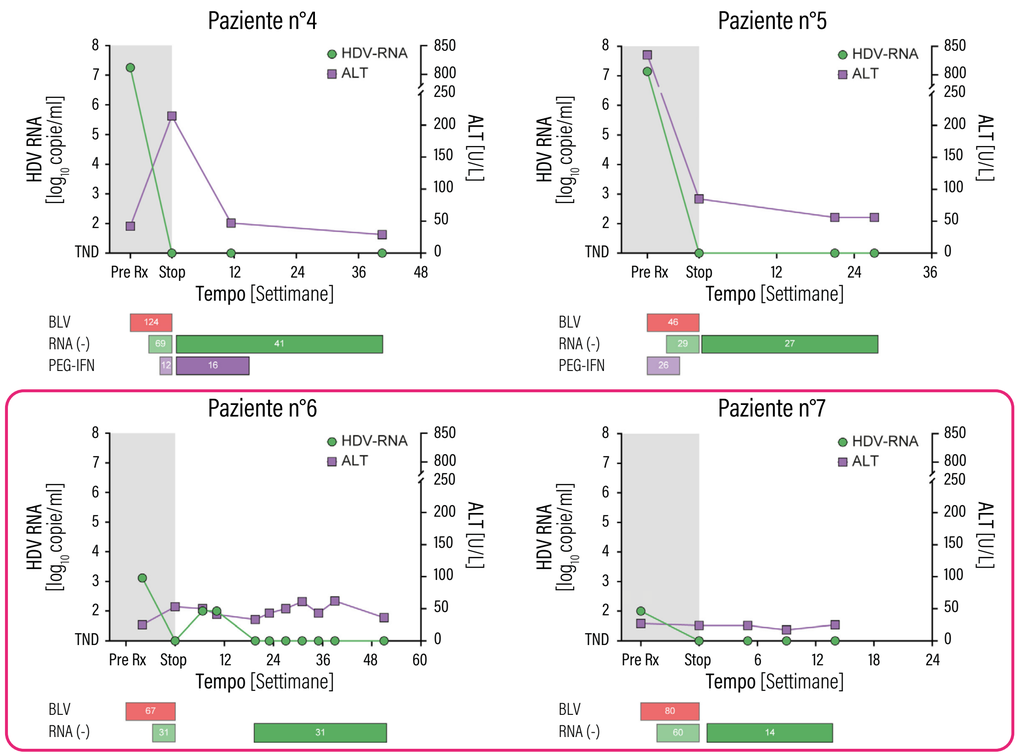
*Centri in Austria, Germania e Italia; **Riduzione HDV RNA ≥2 log; † Anamnesi di paracentesi di grandi volumi a causa dell'ascite, ma la risoluzione dell'ascite è avvenuta con l'assunzione di diuretici all'inizio del trattamento. Data la CHD non controllata, il paziente è stato considerato scompensato secondo le raccomandazioni di Baveno VII.
TIPS, Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare

Deterding K, et al. EASL 2023. Poster #LBP-12

Figura 7 Studio austriaco: sospensione guidata di BLV in un gruppo selezionato di pazienti

- Studio retrospettivo, 2 centri austriaci
- 7 pazienti hanno interrotto BLV (5 BLV monoterapia e 2 BLV+IFN) dopo aver mantenuto la negatività di HDV RNA nel lungo termine
- 4 pazienti sono ricaduti (3 nelle 24 settimane di follow-up libero da trattamento e 1 dopo quasi un anno)
- altri 3 (2 trattati con pegIFNa2a) sono rimasti HDV RNA negativi nel follow-up
- solo 1 paziente ha mostrato aumenti significativi delle ALT nelle 24 settimane di sospensione del trattamento
- BLV è stato re-introdotto in 3 pazienti che erano ricaduti; tutti hanno ottenuto di nuovo la risposta virologica

Livelli di HDV RNA e ALT dopo BLV



	Paziente n°4	Paziente n°5	Paziente n°6	Paziente n°7
Durata terapia con BLV	67 settimane	80 settimane		
Durata negatività HDV RNA	31 settimane	60 settimane		
Cirrosi compensata	sì	sì		
Perdita di HBsAg	no	no		

HDV RNA non rilevabile: <100 cp/ml (Vienna) e <8 UI/ml (Innsbruck)

Jachs M. et al, JHEP Reports 2023

Tabella 1 Dati degli 809 PLWH HBsAg positivi stratificati per la reattività anti-HDV

	HDVAb negativi N=657 (81.2%)	HDVAb positivi N=152 (18.8%)	p
Età, mediana (IQR)	39 (33-47)	37 (33-43)	0.025
Genere femminile, n (%)	119 (18.1)	12 (7.9)	0.002
Italiani, n (%)	500 (76.1)	137 (90.1)	<0.001
Fattore di rischio principale per HIV, n(%) MSM PWID Eterosessuali Altri/non noto	 244 (37.1) 104 (15.8) 262 (39.9) 42 (6.4)	 20 (13.2) 102 (67.1) 21 (13.8) 9 (5.9)	<0.001
Continente d'origine, n (%) Africa Asia Europa America Latina Nord Africa e Medio Oriente Oceania/Nord America	 71 (10.8) 8 (1.2) 536 (81.6) 33 (5.0) 7 (1.0) 2(0.3)	 6 (3.9) 2 (1.3) 141 (92.8) 2 (1.3) 1 (0.7) 0 (0.0)	0.028
Uso di alcol, n (%) Sì No Non Noto	144 (21.9) 230 (35.0) 283 (43.1)	23 (38.9) 36 (23.7) 93 (61.2)	0.944

	HDVAb negativi N=657 (81.2%)	HDVAb positivi N=152 (18.8%)	p
Mesi tra la ricerca di HDVAb ed ultimo follow-up disponibile, mediana (IQR)	51.8 (16.5-107.0)	63.2 (19.2-140.6)	0.100
Pazienti con ultimo follow-up nel 2021-22	275 (41.9)	35 (23.0)	<0.001
ART iniziata, n (%)	597 (90.9)	121 (79.6)	<0.001
Diagnosi di AIDS all'arruolamento nella coorte	103 (15.7)	18 (11.8)	0.232
CD4 al basale*, cellule/µl, mediana (IQR)	322 (145-497)	307(148-565)	0.650
HIV RNA basale*, log10, cps/ml, mediana (IQR)	4.73 (4.05-5.25)	4.46 (3.50-5.01)	0.017
FIB-4 > 3.25 alla misurazione di HDVAb, n (%)	69 (11.0)	36 (25.2)	<0.001
FIB-4 > 3.25 all'ultimo follow-up disponibile, n (%)	60 (9.2)	39 (26.2)	<0.001
Scompenso epatico all'arruolamento nella coorte, n (%)	1 (0.1)	1 (0.7)	0.258
Scompenso epatico all'ultimo follow-up disponibile, n (%)	9 (1.4)	10 (6.6)	<0.001
HCC all'arruolamento nella coorte, n (%)	0 (0.0)	3 (2.0)	<0.001
HCC all'ultimo follow-up, n (%)	2 (0.3)	8 (5.3)	<0.001
Morte per qualsiasi causa, n (%)	59 (8.9)	30 (19.7)	<0.001
Morte correlata ad epatopatia, n (%)	11 (1.67)	16 (10.5)	<0.001
HCVAb alla misurazione di HDVAb, n (%) Positivo	 104 (15.8)	 100 (65.8)	<0.001
HCV RNA alla misurazione di HDVAb tra HCVAb positivi, n (%) Positivo	 16 (15.4)	 11 (11.0)	0.001

* conta CD4 più bassa / misurazione HIV RNA più elevata prima del test per HDVAb

Tabella 2

Dati dei 93 pazienti anti-HDV positivi della coorte ICONA stratificati per la reattività per HDV RNA

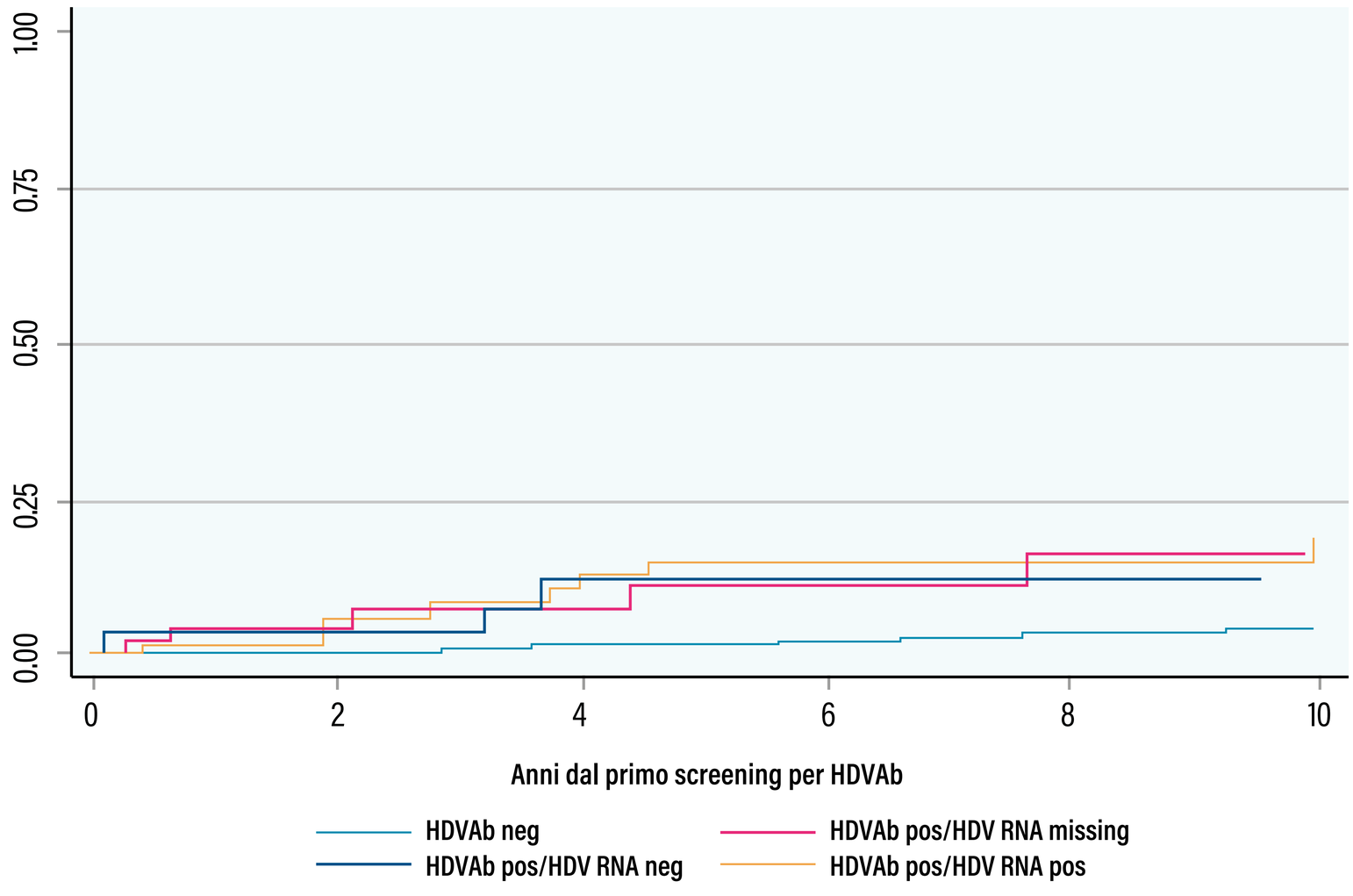
	HDV RNA negativi N=30 (32.2%)	HDV RNA positivi N=63 (67.7%)	p
Età, mediana (IQR)	46 (37-48)	43 (37-49)	0.921
Genere femminile, n (%)	3 (10.0)	4 (6.3)	0.308
Fattore di rischio principale per HIV, n(%) MSM PWID Eterosessuali Altri/non noto	 3 (23.3) 18 (60.0) 7 (23.3) 2 (6.2)	 7 (11.1) 44 (69.8) 6 (9.5) 6 (9.5)	0.350
Italiani, n (%)	22 (73.3)	61 (96.8)	<0.001
Uso di alcol, n(%) Sì No Non Noto	 8 (26.7) 12 (40.0) 10 (33.3)	 20 (31.7) 19 (30.2) 24 (38.1)	0.641

	HDV RNA negativi N=30 (32.2%)	HDV RNA positivi N=63 (67.7%)	p
CD4 al basale*, cellule /µl, mediana (IQR)	300 (76-503)	256 (156-497)	0.699
HIV RNA basale*, log10, cp/ml, mediana (IQR)	4.56 (3.99-5.15)	4.39 (3.42-4.89)	0.181
FIB-4 > 3.25 alla determinazione di HDVAb, n (%)	3 (10.3)	21 (34.4)	0.054
HCVAb alla determinazione di HDVAb , n (%) Positivo	 19 (59.4)	 45 (71.4)	 0.346
HDV RNA, log10 IU/mL, median (IQR)	-	5.75 (3.67-7.15)	-
HCVAb positivo, n(%)	21 (70%)	50 (79.4%)	0.320
HCV RNA positivo, n (%)	10 (33.3)	8 (12.7)	0.018

* conta CD4 più bassa / misurazione HIV RNA più elevata prima del test per HDVAb

Figura 1

Curve di Kaplan Meier per l'incidenza di LRHO dal primo test per anti-HDV sulla base dello status per HDV in PLWH HBsAg+ della coorte ICONA



LHRO, eventi correlati a malattia epatica

Tabella 3 Hazard Ratio per LRHO sulla base dello status per HDV

HDV status	HR	IC 95%		p	AHR	IC 95%		p
HDVAb negativo	1				1			
HDVAb pos/HDV RNA non determinato	4.99	1.93	12.88	0.001	3.34	1.20	9.25	0.020
HDVAb pos / HDV RNA negativo	3.87	1.28	11.72	0.017	2.19	0.69	6.92	0.180
HDVAb pos/HDV RNA positivo	6.60	3.07	14.14	<0.001	4.82	2.05	11.32	<0.001

Corretto per uso di alcol al basale nadir CD4, età e status HCV tempo dipendente (HCVAb neg, HCV RNA pos , HCVAb pos HCV RNA neg, HCVAb pos HCV RNA missing)