



Congresso EASL 2025

The care about the liver



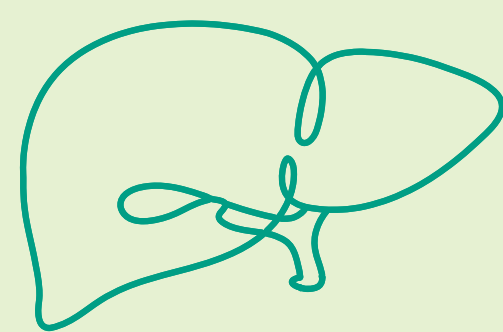
INFEZIONE DA HBV:
NUOVE LINEE GUIDA
EASL 2025
P. Lamperico

INFEZIONE DA HDV:
I RISULTATI FINALI
DELLO STUDIO MYR301
P. Lamperico

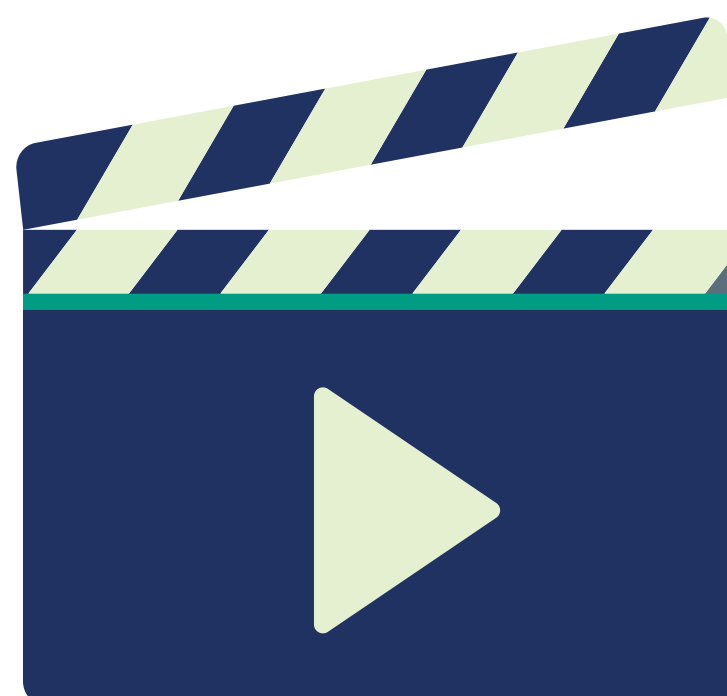
EPATITE CRONICA
DELTA: D SHIELD
E ALTRI STUDI
L. Anolli

INFEZIONE DA HCV:
REFERRAL DEI PAZIENTI
E OTTIMIZZAZIONE DEL
LINKAGE TO CARE
S. De Nicola, A. Aghemo

CBP: INQUADRAMENTO
DELLA PATOLOGIA E
MODIFICHE DEL
PARADIGMA DI CURA
F. Morisco, V. Cossiga



Prefazione



Intervista a
Pietro Lampertico

Aggiornamenti di linee guida, risultati di ampi studi clinici randomizzati e di real-life e l'avvento di nuove classi di farmaci motivano la pubblicazione di questo Quaderno di ReAdfiles per le novità che dall'ultimo congresso dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) possono incidere sulla gestione quotidiana dei pazienti

Sicuramente incideranno sulla pratica clinica le nuove linee guida per l'epatite cronica B che, attese ormai da tempo, sono il frutto di un lungo e corposo lavoro di revisione che – tra i tanti aspetti affrontati – ha portato all'allargamento delle indicazioni su chi trattare.

All'EASL 2025 sono stati presentati anche i dati dello studio MYR301 e di sue sottoanalisi così come di diversi studi europei che, come l'ampio studio italiano D SHIELD, hanno indagato efficacia e impatto in real life del trattamento con bulevirtide anche sulle complicanze a lungo termine in pazienti con cirrosi, scompenso ed epatocarcinoma.

E ancora, l'efficacia degli attuali schemi terapeutici è la premessa per il raggiungimento dell'obiettivo stabilito dall'Organizzazione Mondiale per la Sanità nel 2016 a patto che siano implementate le strategie di screening, referral e linkage to care e le possibilità di ritrattamento a livello globale e in paesi a media prevalenza di infezione da HCV, come l'Italia.

Infine, si aprono nuove prospettive per la gestione in II linea dei pazienti con colangite biliare primitiva, confermate dall'efficacia – anche in termini di qualità di vita – e sicurezza di seladelpar ugualmente in popolazioni più difficili da trattare come i pazienti con cirrosi, ipertensione portale e insufficienza renale.

PREFAZIONE

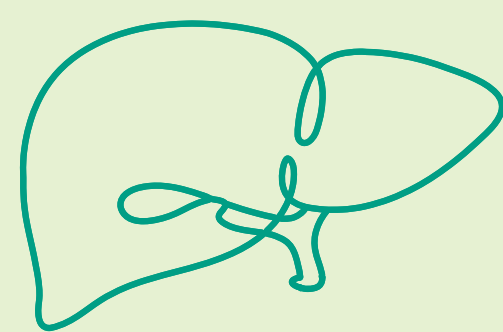
EPATITE B

**EPATITE DELTA
STUDIO MYR301**

**EPATITE DELTA
ALTRI STUDI**

EPATITE C

**COLANGITE
BILIARE
PRIMITIVA**



Infezione da HBV: nuove linee guida EASL 2025

Pietro Lampertico, SC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore, Milano, Italia; CRC "A.M. e A. Miglia-
vacca" per lo Studio e la Cura delle Malattie del Fegato, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

Al congresso EASL 2025 sono state presentate per la prima volta le nuove linee guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) sull'infezione da HBV (1). Questo documento rappresenta un'evoluzione significativa di quanto inserito nelle precedenti linee guida europee, pubblicate nel 2017 (2).

Un *panel* di 10 esperti, coadiuvato da un *panel Delphi* di oltre 50 colleghi, ha lavorato per 2 anni dal 2023 al 2025 per produrre un corposo documento di oltre 80 pagine, 10 sezioni, ed oltre 700 voci bibliografiche. È stata rivista tutta la letteratura scientifica pubblicata in questi anni e sono stati definiti nuovi *statement* e raccomandazioni che sono stati sottoposti al consenso di un ampio gruppo indipendente di esperti. In questo *Quaderno di ReAdfiles* sono stati riassunti alcuni dei capitoli più importanti per la pratica clinica.

Fasi di malattia e diagnostica

Le linee guida 2025 hanno confermato lo schema delle linee guida 2017: la storia naturale di HBV prevede 5 fasi di cui 4 HBsAg positive ed una HBsAg negativa/anti-HBcore positiva (**Tabella 1**). La definizione di queste fasi richiede l'utilizzo di esami standard quali HBsAg quantitativo, HBeAg ed anti-HBe, HBV DNA quantitativo, livelli di ALT, e grado di fibrosi (LSM, *liver stiffness measurement* o altro). I nomi di queste fasi sono gli stessi del 2017. Da notare che a differenze di altre linee guida non vengono

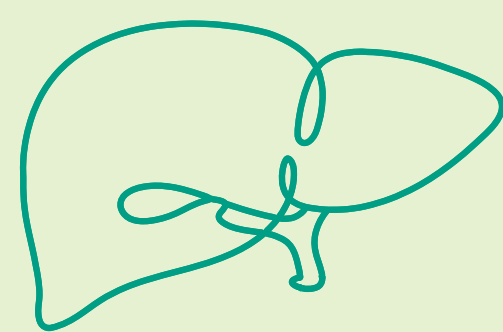
Tabella 1
Fasi della infezione da HBV

EASL 2017				
	HBeAg positiva		HBeAg negativa	
	Infezione cronica	Epatite cronica	Infezione cronica	Epatite cronica
HBsAg	Elevati	Elevati/intermedi	Bassi	Intermedi
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2.000 IU/ml	>2.000 IU/ml
ALT	Normali	Elevati	Normali	Elevati
Malattia epatica	Nessuna/minima	Moderata/grave	Nessuna	Moderata/grave
Vecchia terminologia	Immunotollerante	HBeAg positivo immunoreattivo	Portatore inattivo	Epatite cronica HBeAg negativa

EASL 2025				
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
	Infezione cronica HBeAg positiva	Epatite cronica HBeAg positiva	Infezione cronica HBeAg negativa	Epatite cronica HBeAg negativa
HBsAg	Elevati	Intermedi/elevati	Bassi, di solito <1.000 IU/mL	Intermedi di solito >1.000 IU/mL
HBV DNA	Elevati, di solito ≥10 ⁷ IU/mL	Moderati/elevati, di solito 10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	Di solito <2.000 IU/mL	Di solito >2.000 IU/mL
ALT	Normali	Elevati	Normali	Elevati
Progressione malattia epatica (se non trattata)	Nessuna/minima	Moderata/Severa	Nessuna	Lieve/moderata

ALT, alanina aminotransferasi; HBeAg, antigene e dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B

EASL 2017 HBV Guidelines, J Hepatol 2017; EASL 2025 HBV guidelines, J Hepatol 2025



menzionate *grey zone* o *intermediate phase*. Il termine *Functional Cure* o *Cura Funzionale* va riservato a soggetti HBsAg negativi, con o senza anti-HBs, anti-HBc positivi e HBV DNA negativi, mentre il termine *infezione occulta da HBV* è da utilizzare solo per definire la positività di HBV DNA nel siero (o tessuto) in soggetti HBsAg negativi, e di solito anti-HBc positivi.

La **tabella 2** comprende l'elenco dettagliato dei marcatori sierologici e virologici ed anche i *cutoff* previsti per LSM per HBV. Da notare che si definisce fibrosi significativa la presenza di livelli di LSM >7 kPa (\geq F2), fibrosi avanzata per LSM <8 kPa (\geq F3) e cirrosi per LSM >11 (F4)

Indicazioni terapeutiche: quando iniziare la terapia

Una delle sezioni più innovative delle linee guida HBV del 2025 è quella che definisce i criteri di inizio del trattamento antivirale. Questo schema (**Figura 1**) rappresenta una ulteriore evoluzione in senso proattivo di quanto già incluso nelle linee guida 2017. Tra le novità importanti va segnalato l'indicazione ad iniziare il trattamento antivirale non solo in tutti i pazienti con cirrosi (LSM >11) e HBV DNA positivo indipendentemente dai livelli di viremia e dai livelli di ALT, ma anche in tutti i pazienti con fibrosi avanzata, e cioè LSM tra 8 e 11 (F3). Oltre a confermare l'inizio della terapia in tutti i pazienti con epatite cronica sia HBeAg positiva che negativa (fasi 2 e 4 della storia naturale), queste linee guida ampliano l'indicazione ad iniziare una terapia anche in tutti i soggetti con LSM <8 e HBV DNA >2000 anche se con ALT persistentemente nella norma in presenza di fibrosi (LSM <7), fattori di rischio per epatocarcinoma (HCC), manifestazioni extraepatiche, immunosoppressione o elevato rischio di trasmissione.

Tabella 2

Test diagnostici disponibili per caratterizzare e monitorare soggetti HBsAg positivi



Diagnostica sierologica e virologica raccomandata per i soggetti HBsAg positivi/anti-HBc positivi

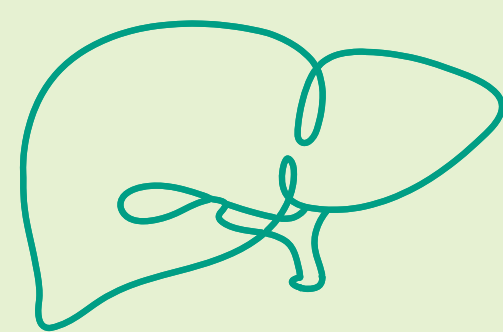
Test	Raccomandazione	Grado
HBV DNA quantitativo	Deve essere valutato perché è il marcatore prognostico più importante e cruciale per l'indicazione a trattare e il monitoraggio del trattamento	Forte
HBsAg quantitativo	Deve essere valutato per caratterizzare la fase di malattia, definire la prognosi e guidare il trattamento	Forte
Anti-HBs	Non è necessario per la diagnosi di infezione da HBV; è utile per determinare lo stato di immunizzazione se HBsAg è negativo e per valutare la sierconversione dopo perdita di HBsAg	Debole
HBeAg	Deve essere valutato per definire la fase di malattia	Forte
Anti-HBe	Deve essere valutato per definire la fase di malattia (specialmente se HBeAg è negativo)	Debole
Anti-HBc IgM	Deve essere valutato (idealmente quantitativo) in caso di sospetta epatite acuta B	Debole
Genotipo HBV	Può essere valutato per ottimizzare la stratificazione per il trattamento a base di interferone e per stimare il rischio di HCC	Debole
Screening HDV	Deve essere valutato anti-HDV	Forte
Screening HCV	Deve essere valutato anti-HCV	Forte
Screening HIV1/2	Deve essere valutato anti-HIV1/2	Forte

Misurazione della rigidità epatica mediante VTCE

Stadio fibrosi	Cutoff
Fibrosi significativa (Metavir F2 o F3 o F4)	> 7 kPa
Fibrosi avanzata (Metavir F3 o F4)	> 8 kPa
Cirrosi (Metavir F4)	> 11 kPa

HBeAg, antigene e dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B; LSM, misurazione rigidità epatica; VTCE, elastografia transiente controllata da vibrazioni. I valori ricavati dalla letteratura sono approssimativi ai fini dell'applicazione pratica. Il limite inferiore dei valori soglia è utilizzato come misura precauzionale per ridurre al minimo il rischio di sottostimare la gravità della fibrosi. I valori di sensibilità e specificità delle soglie sono compresi tra il 69 e l'89%.

EASL 2025 HBV guidelines, J Hepatol 2025



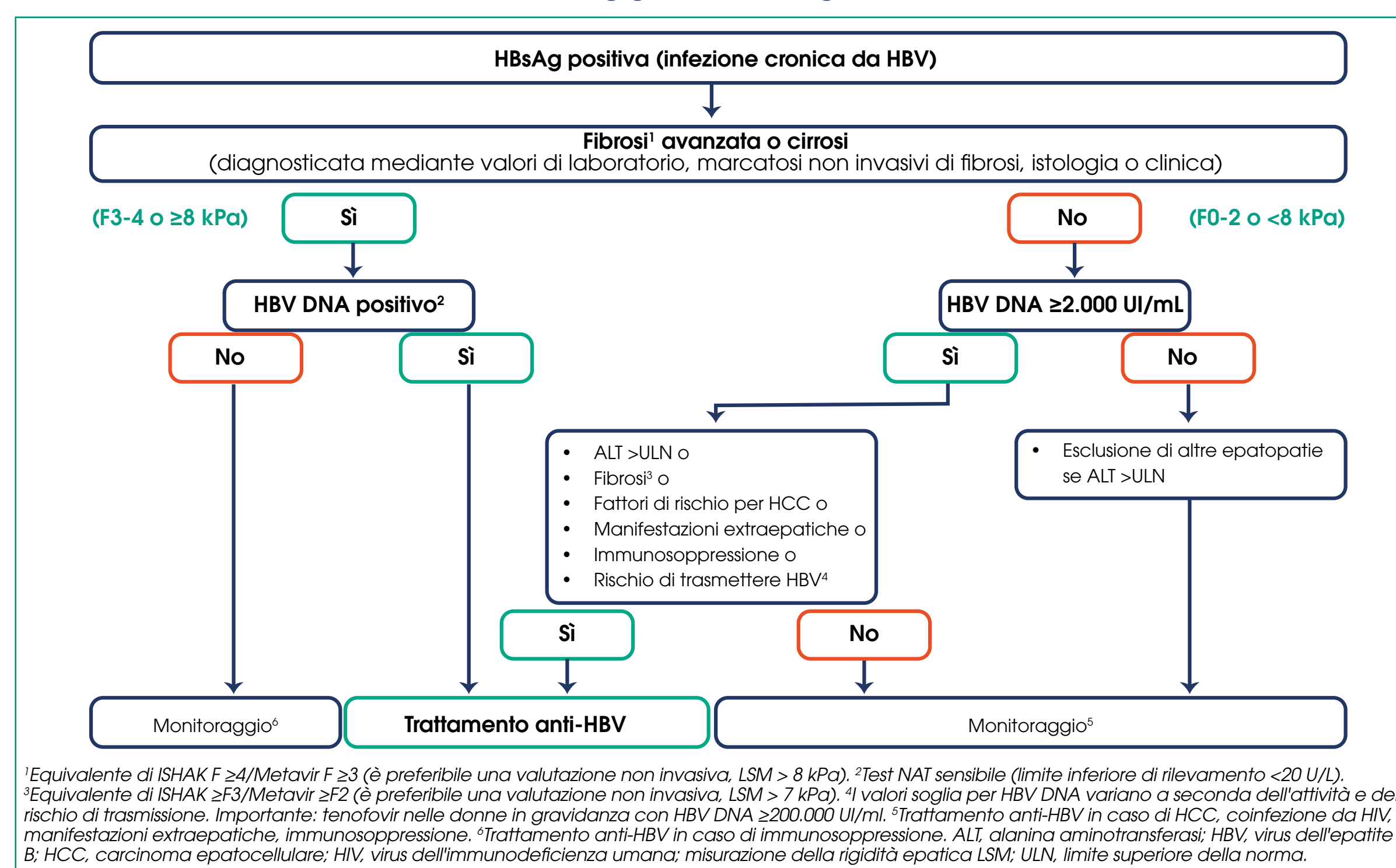
Indicazioni terapeutiche: come trattare

La **tabella 3** riassume le differenze tra le due strategie terapeutiche ad oggi disponibili: trattamento soppressivo a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici (NUC) e trattamento con fine curativo a breve termine con interferone peghilato (PegIFN).

Per quanto riguarda la prima strategia si conferma quanto già indicato nel 2017. Il trattamento deve essere iniziato solo con uno di questi tre farmaci in monoterapia: entecavir (ETV), tenofovir (TDF) o tenofovir alafenamide (TAF). Tuttavia, la possibilità di utilizzare TAF è limitata in molti paesi, Italia compresa. In Italia, TAF non può essere utilizzato in prima linea, ma solo in seconda linea (*switch to*) ed in situazioni particolari: pazienti in trattamento con TDF con effetti collaterali renali o ossei oppure senza effetti collaterali ma di età superiore a 60 anni, e quindi a rischio di sviluppare tossicità, ma solo se i pazienti sono stati trattati con lamivudina nel passato.

Figura 1

Indicazioni terapeutiche per soggetti HBsAg positivi



EASL 2025 HBV guidelines, J Hepatol 2025

Tabella 3

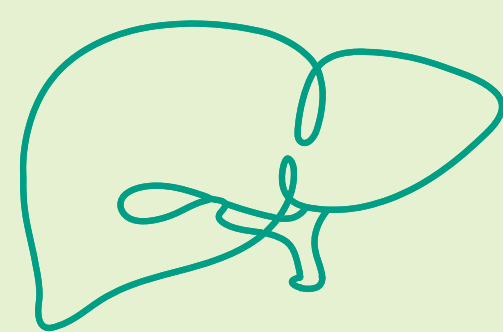
Opzioni terapeutiche in soggetti HBsAg positivi



Caratteristiche	ETV, TDF o TAF	Peg-IFN
Strategia	Prevenire la trasmissione della malattia mediante soppressione continua di HBV	Induzione della risposta fuori trattamento mediante trattamento finito
Somministrazione	Orale, una volta al giorno	Sottocute, una volta alla settimana
Durata trattamento	Lungo termine	Finita (48 settimane)
Trattamento guidato dalla risposta	Criteri per sospendere la terapia a lungo termine prima della perdita di HBsAg (vedi Quando è possibile interrompere la terapia con NUC)	Criteri di sospensione dopo 12-24 settimane (vedi Quando deve essere somministrata la terapia con Peg-IFN?)
Effetti collaterali	Molto pochi	Moderati/elevati
Controindicazioni	Molto poche (es, ETV in gravidanza)	Numerose
Livelli soppressione virale	Elevati	Da bassi a elevati, dipende dal profilo del paziente
Tassi sieroconversione HBeAg/anti-HBe	Inizialmente bassi, moderati durante il trattamento a lungo termine	Da bassi a elevati, dipende dal profilo del paziente
Perdita HBsAg	Molto bassa	Bassa, più elevata rispetto ai NUC
Rischio di resistenza virale	Molto bassa	Assente

ETV, entecavir. TDF, tenofovir. TAF, tenofovir alafenamide. HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B. NUC, analoghi nucleos(t)idici. Peg-IFN, interferone peghilato.

EASL 2025 HBV guidelines, J Hepatol 2025



Nella sezione dedicata alla gestione dei pazienti con HCC, per la prima volta si consiglia terapia con TDF, e non ETV, come NUC preferito per la profilassi terziaria in pazienti con HCC sottoposti a trattamento curativo (chirurgia o terapia ablativa). Questa indicazione deriva dall'analisi di studi recenti pubblicati in pazienti asiatici con HCC. Altra raccomandazione forte, tutti i pazienti che sviluppano HCC in assenza di trattamento anti-HBV, devono iniziare terapia con NUC, TDF o TAF o ETV, indipendentemente dai livelli di HBV DNA.

Per quanto riguarda il trattamento con PegIFN, si conferma quanto già indicato nel 2017, aprendo però alla possibilità di utilizzare questa terapia non solo come prima linea in pazienti mai trattati ma anche come seconda linea come *add-on* in pazienti selezionati in terapia con NUC e bassi livelli di HBsAg con l'obiettivo di ottenere la negatività dell'HBsAg e sospendere il NUC in sicurezza.

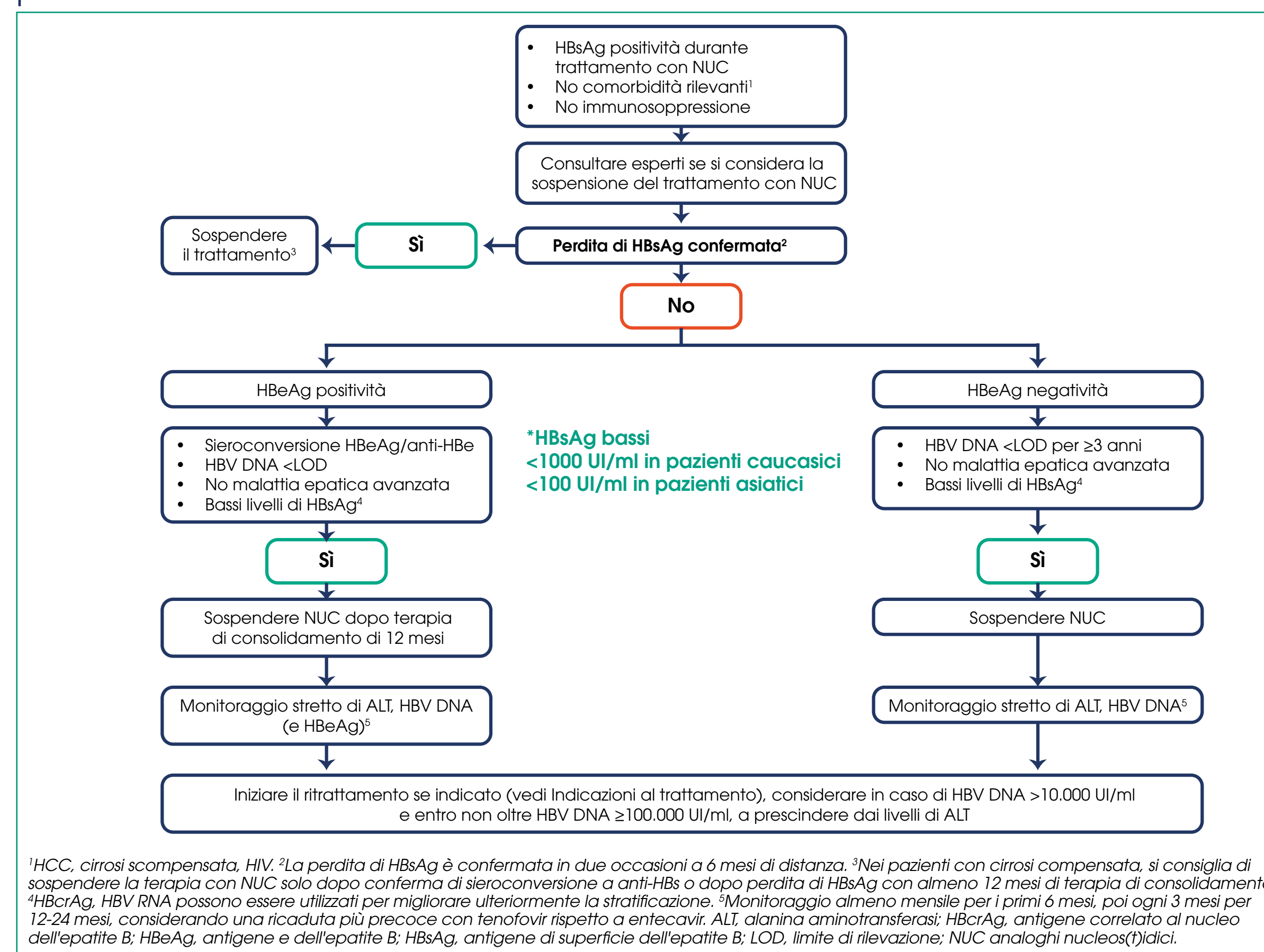
Indicazioni terapeutiche: quando sospendere

La **figura 2** riassume le raccomandazioni per la sospensione dei NUC. Nei pazienti che diventano HBsAg negativi durante trattamento prolungato con NUC, il farmaco può essere sospeso. In generale è consigliato consolidare questa risposta prima di smettere il farmaco in tutti i pazienti.

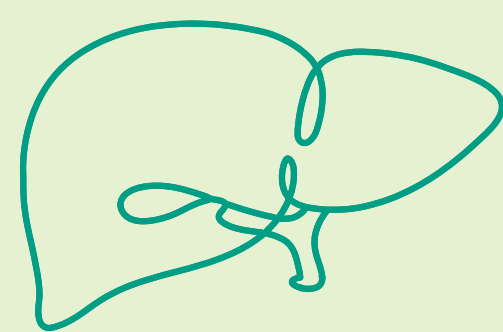
Nei pazienti con estesa fibrosi/cirrosi è consigliabile attendere la comparsa di anti-HBs prima di sospendere la terapia. In questo ultimo caso, i pazienti dovranno continuare la sorveglianza per HCC a vita. Nei pazienti che invece rimangono HBsAg positivi nonostante il trattamento a lungo termine con NUC, la sospensione del farmaco può essere presa in considerazione solo in casi selezionati. Lo schema della **figura 2** riassume questi casi selezionati e per la prima volta include tra le variabili da considerare anche i livelli di HBsAg.

La sospensione del NUC può essere discussa con il paziente solo nel caso in cui i livelli di HBsAg siano <100 unità in pazienti asiatici e <1000 unità in pazienti caucasici. Oltre all'utilizzo di questi *cutoff*, viene consigliato in questi pazienti anche la determinazione di HBcrAg o HBV RNA, se disponibili. La

Figura 2
Algoritmo per la sospensione dei NUC in pazienti HBsAg negativi o positivi



EASL 2025 HBV guidelines, J Hepatol 2025



negatività di uno di questi marcatori in pazienti con bassi livelli di HBsAg (*vedi prima*) identifica un sottogruppo di pazienti a basso rischio di gravi riacutizzazioni epatiche dopo sospensione.

Lo schema conferma le raccomandazioni precedenti per il monitoraggio intensivo nei pazienti in cui il NUC viene sospeso prima della negatività dell'HBsAg. Inoltre, per la prima volta, definisce regole stringenti per la ripresa della terapia con NUC: la terapia antivirale deve essere ripresa in caso di HBV DNA >10.000 unità indipendentemente dai livelli di ALT.

Conclusioni

La pubblicazione delle nuove linee guida EASL su HBV rappresenta una novità importante non solo per la comunità scientifica internazionale ma anche per la gestione quotidiana dei pazienti con infezione cronica da HBV. In questo breve capitolo sono state riassunte alcune delle sezioni più importanti, tra le quali quelle che regolano l'inizio della terapia che si caratterizzano per un progressivo allargamento delle indicazioni terapeutiche giustificate dai lavori pubblicati negli ultimi anni.

Anche la scheda di sospensione guidata dei NUC in pazienti HBsAg positivi ha un significativo impatto sulla pratica clinica anche in Italia. A questo proposito va ricordato che l'eventuale sospensione dell'analogo in pazienti HBsAg positivi al di fuori di studi clinici specifici dovrebbe essere considerata solo in centri molto esperti che hanno accesso anche al dosaggio quantitativo di marcatori virologici sperimentali quali HBcrAg e/o HBV RNA ed in pazienti molto complianti per l'elevato rischio di grave riacutizzazione epatica post sospensione.

Tuttavia, le linee guida trattano molti altri aspetti rilevanti per la pratica clinica, come per esempio la gestione delle popolazioni speciali, la sorveglianza di HCC, la profilassi della riattivazione da HBV, la gestione di HBV nel *setting* dei trapianti e la prevenzione dell'infezione. Inoltre, l'ultimo capitolo è dedicato alle prospettive future. Per coloro che fossero interessati a queste sezioni, è possibile accedere e scaricare gratuitamente le linee guida EASL 2025.

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025;S0168-8278(25)00174-6
2. 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

PREFAZIONE

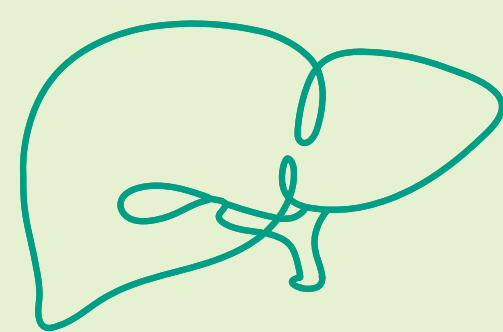
EPATITE B

EPATITE DELTA
STUDIO MYR301

EPATITE DELTA
ALTRI STUDI

EPATITE C

COLANGITE
BILIARE
PRIMITIVA



Infezione da HDV: i risultati finali dello studio MYR301

Pietro Lampertico, SC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore, Milano, Italia; CRC "A.M. e A. Miglia-
vacca" per lo Studio e la Cura delle Malattie del Fegato, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

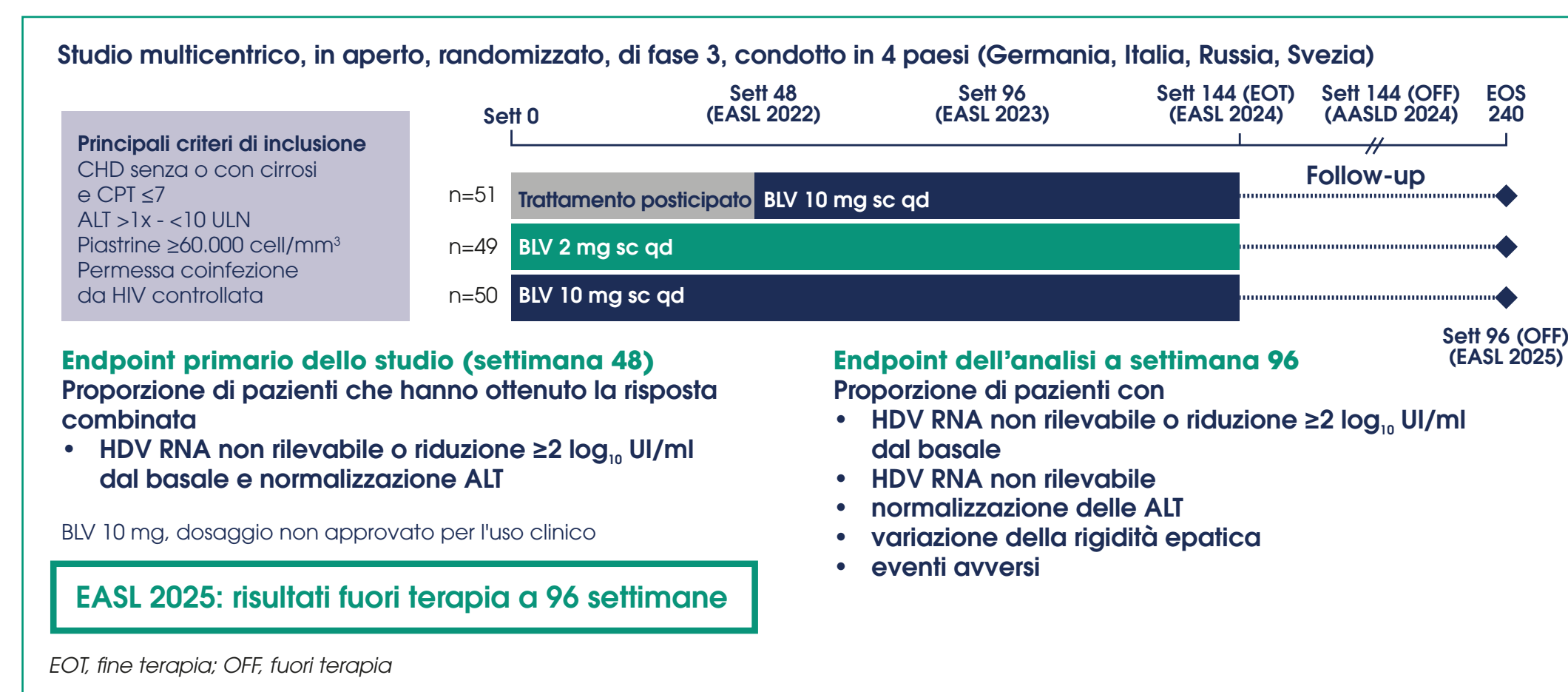
Bulevirtide (BLV) è l'unico farmaco approvato e rimborsato in Italia ed in alcuni paesi Europei per il trattamento di pazienti con epatite cronica o cirrosi compensata HDV correlata. È un inibitore dell'entrata del virus HDV nell'epatocita, il *target* è la molecola NTCP, il recettore per l'entrata degli acidi biliari nella cellula epatica. Bloccando questa molecola, il farmaco riduce la diffusione intraepatica del virus. Viene somministrato alla dose di 2 mg/die per via sottocutanea ed è disponibile in alcuni paesi EU dal 2020 ma in Italia è rimborsato da maggio 2023. La durata ideale della terapia non è stata ancora definita: sia le linee guida che le indicazioni dell'European Medicines Agency (EMA) consigliano di continuare la terapia fino a che ci sia un beneficio clinico. Gli studi di fase 2 e 3 e gli studi di pratica clinica in Unione Europea hanno dimostrato la sua efficacia virologica e biochimica sia nei pazienti con epatite cronica che in quelli con cirrosi compensata (1,2,3). Dati recenti suggeriscono anche una riduzione degli eventi fegato correlati rispetto ad un gruppo di controllo non trattato. La terapia è efficace anche in pazienti con cirrosi scompensata CHILD B ed in pazienti HIV positivi. È un farmaco ben tollerato in tutte le categorie di pazienti, si osserva un aumento significativo ma asintomatico degli acidi biliari totali.

Al recente congresso EASL, sono stati presentati numerosi nuovi studi sulla terapia anti HDV; di particolare interesse sono i risultati finali dello studio registrativo MYR301.

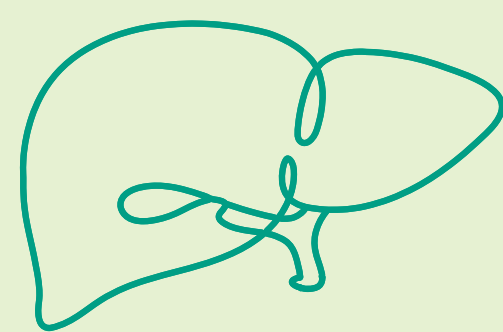
I risultati dopo sospensione terapia

Nello studio, che ha arruolato soggetti con epatite cronica o cirrosi compensata HDV correlata, 150 pazienti sono stati trattati con BLV 2 mg per 3 anni, con 10 mg per 3 anni e con 10 mg per 2 anni e poi seguiti senza terapia per 2 anni (FUP96) (Figura 1) (4). La percentuale di pazienti con HDV RNA negativo (TND) è diminuita

Figura 1
Disegno dello studio MYR301



Wedemeyer H, et al. NEJM 2023;389:22-32; Wedemeyer H, et al. EASL 2023, Lampertico P, et al. EASL 2024



da 29%, 50% e 52% a EOT (fine della terapia) a 20%, 22% e 20% a FUP96 nei tre gruppi di terapia (Figura 2). I tassi di risposta combinata (CR, HDV RNA negativo o riduzione ≥ 2 logaritmi vs basale e normalizzazione ALT) sono diminuiti da 57%, 54% e 56% a EOT a 24% in ciascun gruppo a FUP96 (Figura 3). Dei 64 pazienti con HDV RNA negativo a EOT, 23 (36%) hanno avuto viremia negativa fino a FUP96, mentre 41 hanno avuto un *relapse* virologico, il 93% dei quali entro FUP24. Tre pazienti sono diventati HBsAg negativi nei 2 anni successivi alla sospensione del farmaco. Dopo la sospensione della terapia, il 10% dei pazienti ha avuto un *flare* epatitico importante (ALT $> 10 \times$ ULN); 20 pazienti hanno avuto un evento avverso serio (SAE): 7 per ALT $> 10 \times$ LN, 15 per aumento viremia > 2 log IU vs EOT, 4 per complicanze epatiche (compresa ematemesi da rottura di varici esofagee e comparsa di ascite). I SAE si sono risolti in 17/20 pazienti (85%), 16 dei quali hanno re-iniziato terapia con BLV. In conclusione, in pazienti HDV trattati per 96 o 144 settimane con BLV monoterapia, le risposte sono diminuite dopo la sospensione della terapia. Tuttavia, un sottogruppo di circa il 20% dei pazienti ha mantenuto una risposta a lungo termine senza terapia.

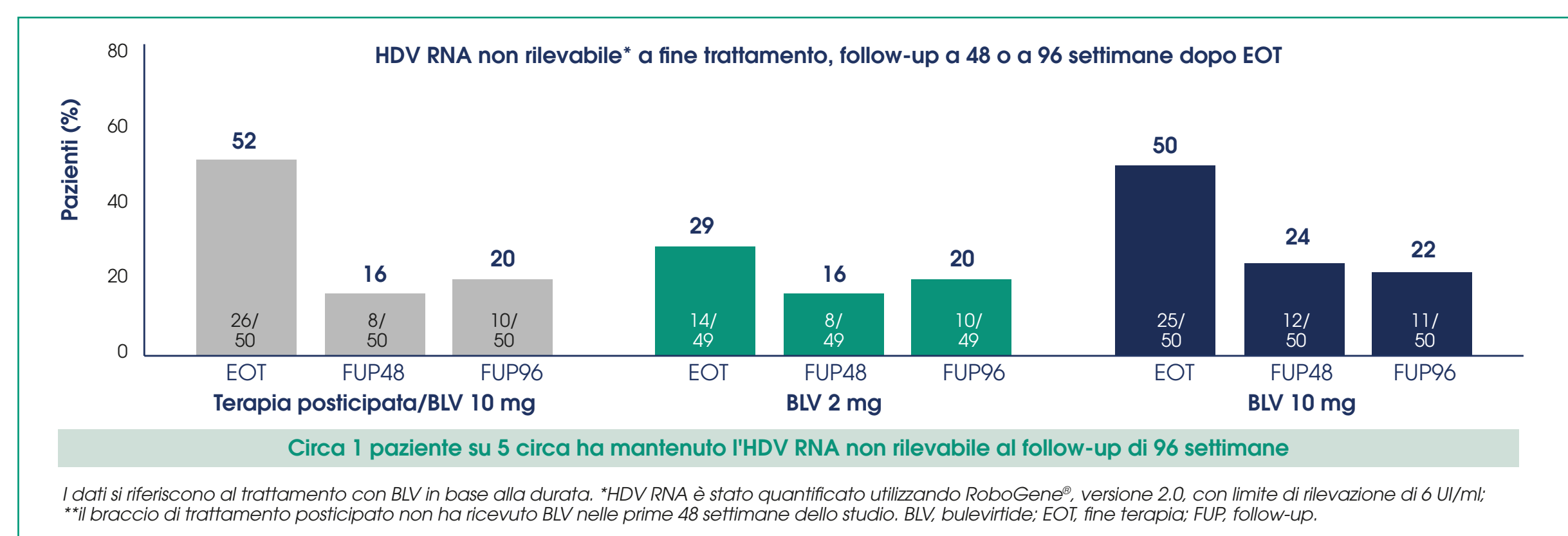
Predittori di risposta virologica sostenuta

In un secondo lavoro è stata valutata la correlazione tra variabili basali o durante la terapia e risposte virologiche sostenute definite come HDV RNA negativo a FUP96 (5).

Tra le variabili basali, i pazienti con livelli di HDV RNA inferiori a 4,5 log IU/ml e bassi livelli di HBsAg avevano una maggiore probabilità di avere una risposta virologica completa sostenuta (Figura 4). Per quanto riguarda invece le variabili raccolte durante la terapia, i predittori

Figura 2

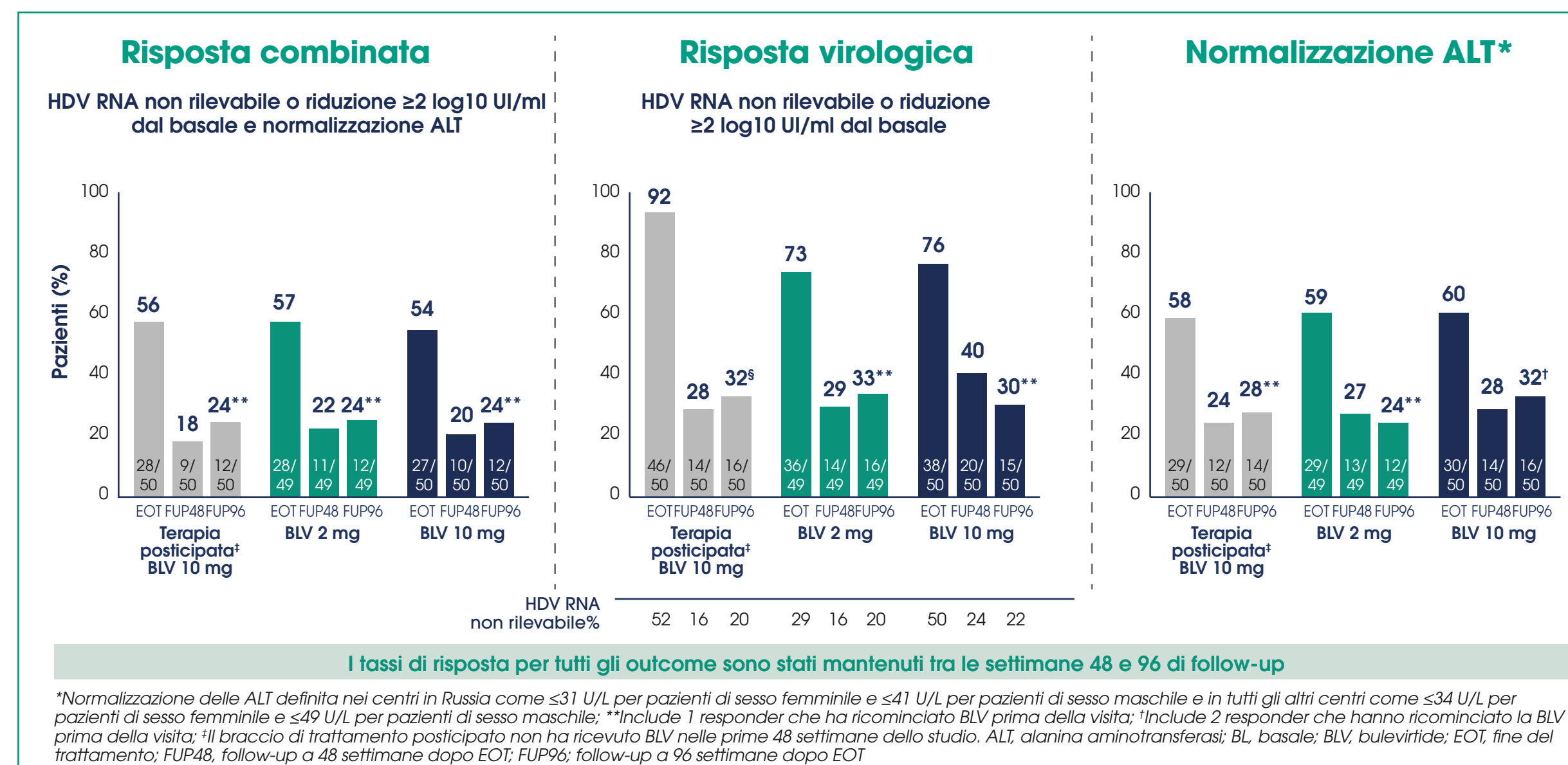
Percentuale di pazienti con risposta virologica completa (HDV RNA = TND) alla fine della terapia (EOT) e nelle 96 settimane dopo sospensione di terapia



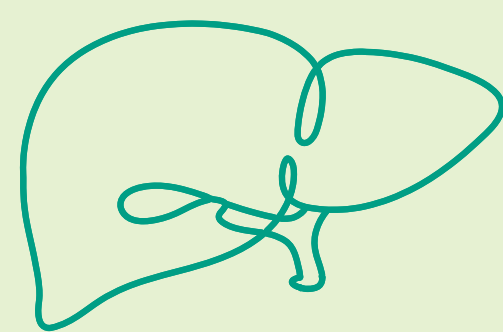
Wedemeyer H, Aleman S, et al. EASL 2025. Oral LBO-004

Figura 3

Percentuale di pazienti con risposta virologica, biochimica e combinata alla fine della terapia (EOT) e nelle 96 settimane dopo sospensione di terapia



Wedemeyer H, Aleman S, et al. EASL 2025. Oral LBO-004



significativi erano una più lunga durata di HDV RNA negatività durante la terapia, la riduzione o negatività di HBsAg e la presenza di ADA (*anti-drug antibodies*) a settimana 144. La percentuale dei pazienti con risposta virologica sostenuta (HDV RNA=TND) era 90% (9/10) in coloro che hanno mantenuto viremia negativa per almeno 96 settimane durante la terapia, 50% (11/22) in coloro con viremia negativa per 48-96 settimane e solo 9% (3/32) in coloro con viremia negativa per meno di 48 settimane (Figura 5).

La presenza di cirrosi non era associata a risposta virologica sostenuta. In conclusione, i pazienti con risposta virologica completa (HDV RNA=TND) precoce e mantenuta durante i 3 anni di terapia hanno una elevata probabilità di risposta virologica completa anche dopo la sospensione della terapia.

Miglioramento dei test non invasivi di fibrosi durante la terapia

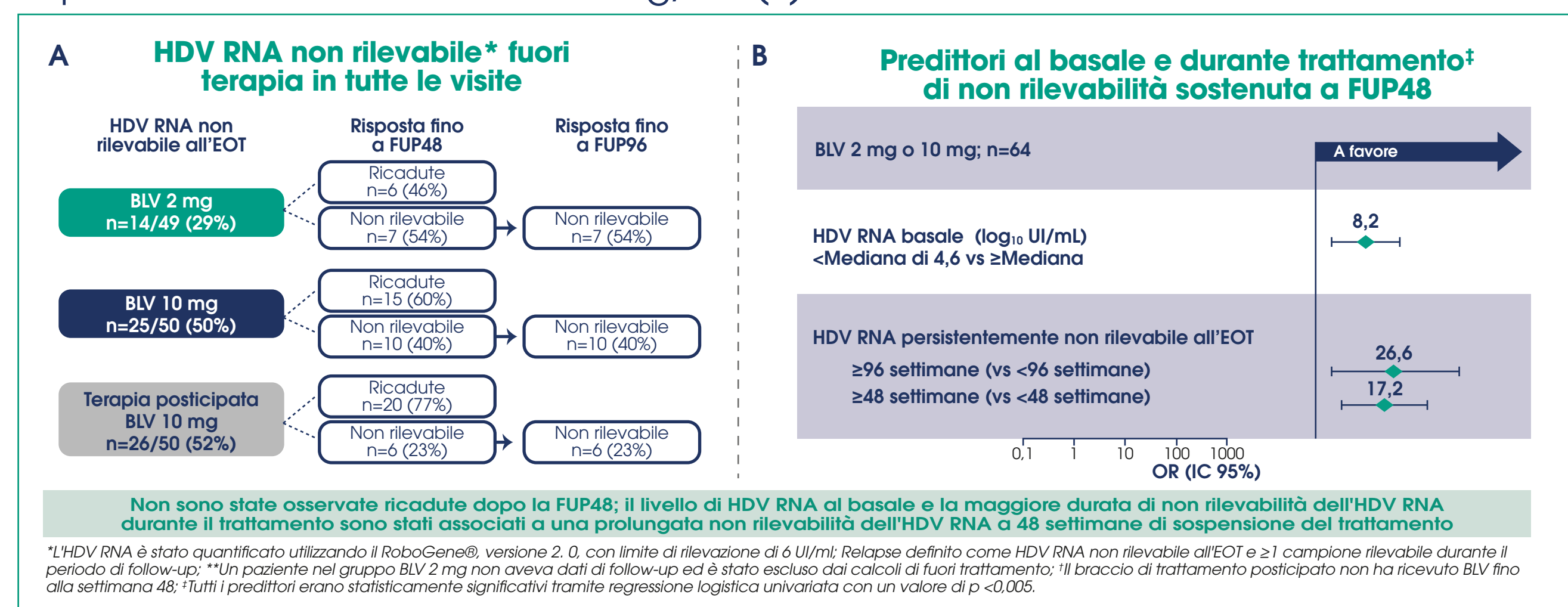
I livelli di tre test non invasivi di fibrosi (FIB4, APRI, LSM) sono stati testati in 150 pazienti trattati con BLV 2 o 10 mg per 96-144 settimane ed arruolati nello studio MYR301 (6).

Tutti i test sono migliorati significativamente nelle prime 48 settimane di terapia e questi miglioramenti si sono confermati dalla settimana 48 alla settimana 144.

I test sono migliorati anche in tutti i tre gruppi di risposta virologica: sia nei pazienti con risposta virologica (VR) che pazienti con risposta virologica parziale (PR) e nei pazienti con non risposta virologica (NR).

Figura 4

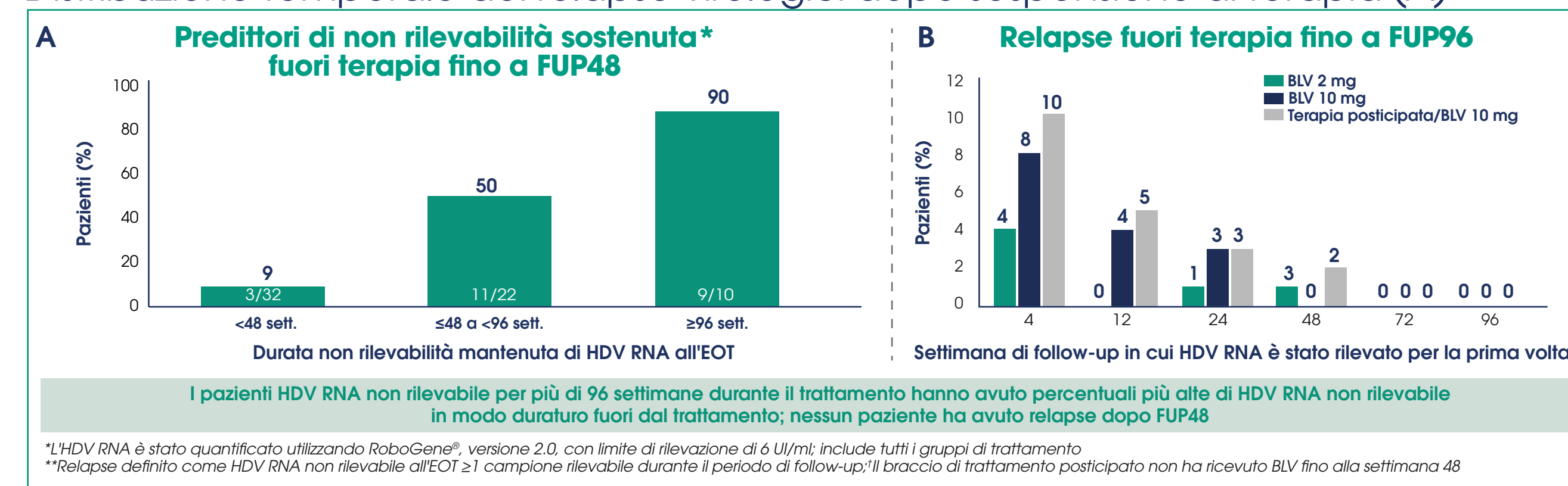
Tassi di risposta virologica completa (HDV RNA=TND) a EOT e durante il FUP (A). Predittori di risposta virologica completa sostenuta dopo sospensione di terapia in pazienti trattati con BLV 2 o 10 mg/die (B)



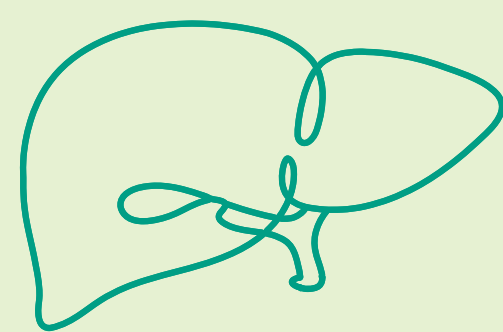
Wedemeyer H, Aleman S, et al. EASL 2025. Oral LBO-004; Aleman S, et al. EASL 2025. Oral OS-066

Figura 5

Correlazione tra durata di risposta virologica completa durante la terapia e probabilità di avere una risposta virologica completa sostenuta dopo sospensione di terapia (A). Distribuzione temporale dei relapse virologici dopo sospensione di terapia (A)



Wedemeyer H, Aleman S, et al. EASL 2025. Oral LBO-004; 2. Aleman S, et al. EASL 2025. Oral OS-066



Conclusioni

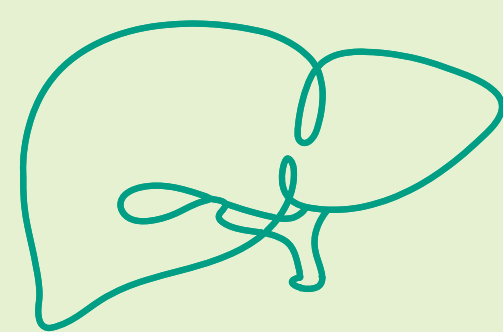
Al congresso EASL 2025 sono stati presentati tre importanti lavori sulla terapia con BLV in pazienti con epatite cronica delta.

I primi due affrontano un problema importante e cioè la durata ottimale della terapia con BLV in monoterapia ed in particolare se è possibile sospendere la terapia dopo 3 anni in tutti i pazienti. I risultati di questi studi sono chiari. La monoterapia con BLV 2 o 10 mg (ma solo 2 mg è il dosaggio approvato) non può essere sospesa dopo 3 anni in tutti i pazienti, indipendentemente dalla risposta virologica per gli elevati tassi di *relapse* virologico e l'elevato rischio di gravi *flare* epatitici che in alcuni casi hanno anche portato a scompenso epatico e ricovero ospedaliero. Tuttavia, esiste un sottogruppo di pazienti, circa il 20%, nei quali la viremia rimane negativa per 2 anni dopo la sospensione della terapia.

Il secondo lavoro esplora proprio quali sono i pazienti con questa risposta virologica favorevole sostenuta nel tempo. La durata della risposta virologica durante la terapia correla positivamente e significativamente con il mantenimento della viremia negativa dopo la terapia. In particolare, il 90% dei pazienti con viremia negativa dalla settimana 48 alla settimana 144 di terapia ha mantenuto la negatività anche nei 2 anni successivi alla sospensione del farmaco contro solo il 10-50% dei pazienti con durata inferiore di viremia negativa durante la terapia. Questi dati preliminari sono molto interessanti, per la prima volta infatti viene identificato un sottogruppo di pazienti nei quali si potrebbe ipotizzare in sicurezza la sospensione del farmaco dopo 3 anni terapia. Tuttavia, è indispensabile che questi dati vengano confermati da studi prospettici su numeri ampi prima di poter applicare questa regola anche alla pratica clinica. In effetti, sospendere il farmaco in pazienti affetti da epatite cronica con fibrosi avanzata o cirrosi compensata può essere dannoso come dimostrato dalle riacutizzazioni epatitiche osservate in alcuni pazienti. Nuovi dati su questo argomento saranno presentati al prossimo congresso EASL nel 2026. Fino a quel momento non è raccomandato sospendere BLV monoterapia in pratica clinica anche se i pazienti ottengono una risposta virologica completa.

Il terzo studio fornisce una ulteriore conferma della efficacia del trattamento prolungato con BLV in monoterapia, dimostrando che i marcatori non invasivi di fibrosi, quali FIB4, APRI e LSM, sono migliorati in modo significativo durante il trattamento, indipendentemente dalla risposta virologica e dalla gravità di malattia pre-terapia, presenza vs assenza di cirrosi compensata. Questo nuovo studio rafforza i risultati di studi precedenti. Non vi è quindi indicazione a sospendere BLV monoterapia alla settimana 48 o 96 in caso di risposta virologica parziale o di non risposta virologica a meno che non vi sia anche nessuna riduzione o miglioramento dei livelli di ALT. Questa condizione si verifica solo in una percentuale limitata di pazienti nella pratica clinica.

In conclusione, i risultati finali e le sottoanalisi dello studio registrativo MYR301 sono di grande importanza per la gestione quotidiana dei pazienti HDV positivi trattati con BLV 2 mg/die in pratica clinica.



BIBLIOGRAFIA

1. **Lampertico P, Anolli MP, Roulot D, Wedemeyer H.** Antiviral therapy for chronic hepatitis delta: new insights from clinical trials and real-life studies. *Gut*. 2025;74(5):853-862
2. **Degasperi E, Sandmann L, Wedemeyer H, et al.** Hepatitis D Virus Infection: Pathophysiology, Epidemiology and Treatment. Report From the Third Delta Cure Meeting 2024. *Liver Int*. 2025;45(7):e70189
3. **Asselah T, Lampertico P, Aleman S, et al.** Bulevirtide Monotherapy Is Safe and Well Tolerated in Chronic Hepatitis Delta: An Integrated Safety Analysis of Bulevirtide Clinical Trials at Week 48. *Liver Int*. 2025;45(4):e16174
4. **Wedemeyer H, Aleman S, Blank A, et al.** Final results of MYR301: a randomised phase 3 study evaluating the efficacy and safety of up to 144 weeks of bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis delta and 96 weeks of posttreatment follow-up. *J Hepatol* 2025;82(S1):S10
5. **Aleman S, Brunetto M, Blank A, et al.** Predictors of undetectable hepatitis delta virus RNA at 48 weeks after end of treatment with bulevirtide monotherapy in the MYR 301 study. *J Hepatol* 2025;82(S1):S48
6. **Brunetto M, Aleman S, Andreone P, et al.** Improvement in 3 noninvasive tests through 144 weeks of bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis delta with and without virologic response. *J Hepatol* 2025;82(S1):S821

PREFAZIONE

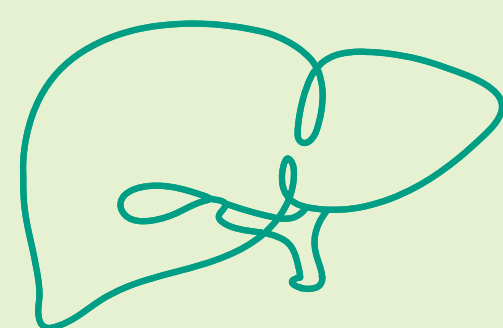
EPATITE B

EPATITE DELTA
STUDIO MYR301

EPATITE DELTA
ALTRI STUDI

EPATITE C

COLANGITE
BILIARE
PRIMITIVA



Epatite cronica delta: D SHIELD e altri studi

Maria Paola Anolli, UOC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Lo studio prospettico multicentrico D SHIELD è iniziato quando, a maggio 2023, bulevirtide (BLV) è stato approvato in Italia per i pazienti con epatite cronica delta (CHD). Al congresso dell'EASL sono stati presentati i dati di 445 pazienti provenienti da 41 centri italiani, che suggeriscono una efficacia comparabile della monoterapia con BLV nei pazienti con o senza cirrosi.

I pazienti avevano caratteristiche basali simili, ad eccezione dei livelli di HDV RNA più bassi nei pazienti con cirrosi, e dell'età (56 vs. 51 anni). I pazienti con cirrosi mostravano complicanze dell'ipertensione portale clinicamente significativa: il 43% aveva varici gastroesofagee, il 10% una storia di scompenso, il 3% pregressa emorragia variceale, il 5% era affetto da malattia epatica scompensata. Inoltre, il 10% dei pazienti con cirrosi aveva una storia di epatocarcinoma (HCC) (**Tabella 1**).

I risultati del più ampio studio italiano

Durante la terapia con BLV, si è osservata una riduzione dei livelli di ALT nei due gruppi, senza differenze significative, alla settimana 24, 48 e 72. In modo simile, non si sono osservate differenze significative relative alla riduzione dei livelli HDV RNA.

Né sono state osservate differenze nei pazienti con o senza cirrosi relativamente di tassi di risposta virologica, biochimica, e combinata, alla settimana 24, 48 e 72 di trattamento con BLV. Anche la differenza nei tassi di HDV RNA negatività non è risultata significativa tra i due gruppi (**Figura 1** e **Tabella 2**). Inoltre, il 69% dei pazienti classificati con risposta

Tabella 1

Caratteristiche demografiche, cliniche e virologiche dei pazienti all'inizio della terapia con BLV nello studio multicentrico prospettico italiano D SHIELD



Caratteristiche basali	Totale (n=445)
Età, anni	54 (24-82)
Uomini	239 (54%)
Origine europea	424 (95%)
Genotipo HDV 1*	234 (99%)
Cirrosi	330 (74%)
BMI, Kg/m ²	24 (17-44)
CPT score A°	310 (95%)
Diametro milza, cm	13 (7-31)
Varici gastroesofagee®	114 (38%)
Ascite	33 (10%)
HCC#	31 (10%)
Pregressa terapia con IFN	154 (35%)
Terapia con NUC°	426 (95%)
LSM, kPa^	13,1 (3,3-68,1)
Bilirubina, mg/dl	0,8 (0,2-4,4)
AST, U/l	66 (7-873)
ALT, U/l	75 (12-1,074)
GGT, U/l	52 (11-707)
Albumina, g/dl	4,0 (2,1-5,6)
Creatinina, mg/dl	0,8 (0,4-2,2)
PLT, 10 ³ /mm ³	121 (17-379)
Acidi biliari, µmol/l	10 (1-306)
qHBsAg, Log IU/ml	3,7 (0,2-5,2)
HBeAg negativo^^	374 (91%)

*Disponibile in 236 (53%) pazienti; °dei pazienti con cirrosi; §CPT A6 in 74 (23%); @disponibile in 301 (91%) pazienti; 52 (34%) sotto profilo del sanguinamento; # HCC attivo in 19 (61%); §163 (38%) TDF; 213 (50%) ETV; 44 (10%) TAF; ^ disponibile in 409 (92%) pazienti; ^^ disponibile in 406 (91%) pazienti. I valori sono espressi come numero (percentuale) o mediana (range)
HDV, virus dell'epatite Delta; BMI, indice di massa corporea; CPT, Child Pugh score; HCC, epatocarcinoma; IFN, interferone; NUC, analogo nucleos(t)idico; LSM, misura stiffness epatica; AST, aspartato aminotransferasi; ALT alanina aminotransferasi; gGT, gamma glutamil transferasi; PLT, piastrine; qHBsAg, antigene di superficie del virus dell'epatite B quantitativo; HBeAg, antigene e del virus dell'epatite B; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide

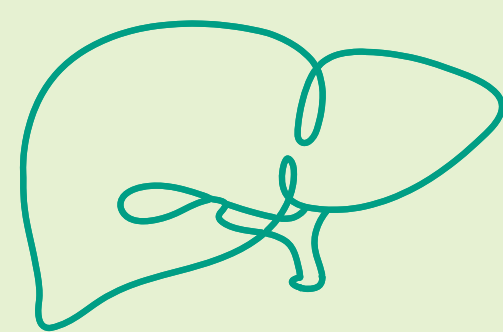
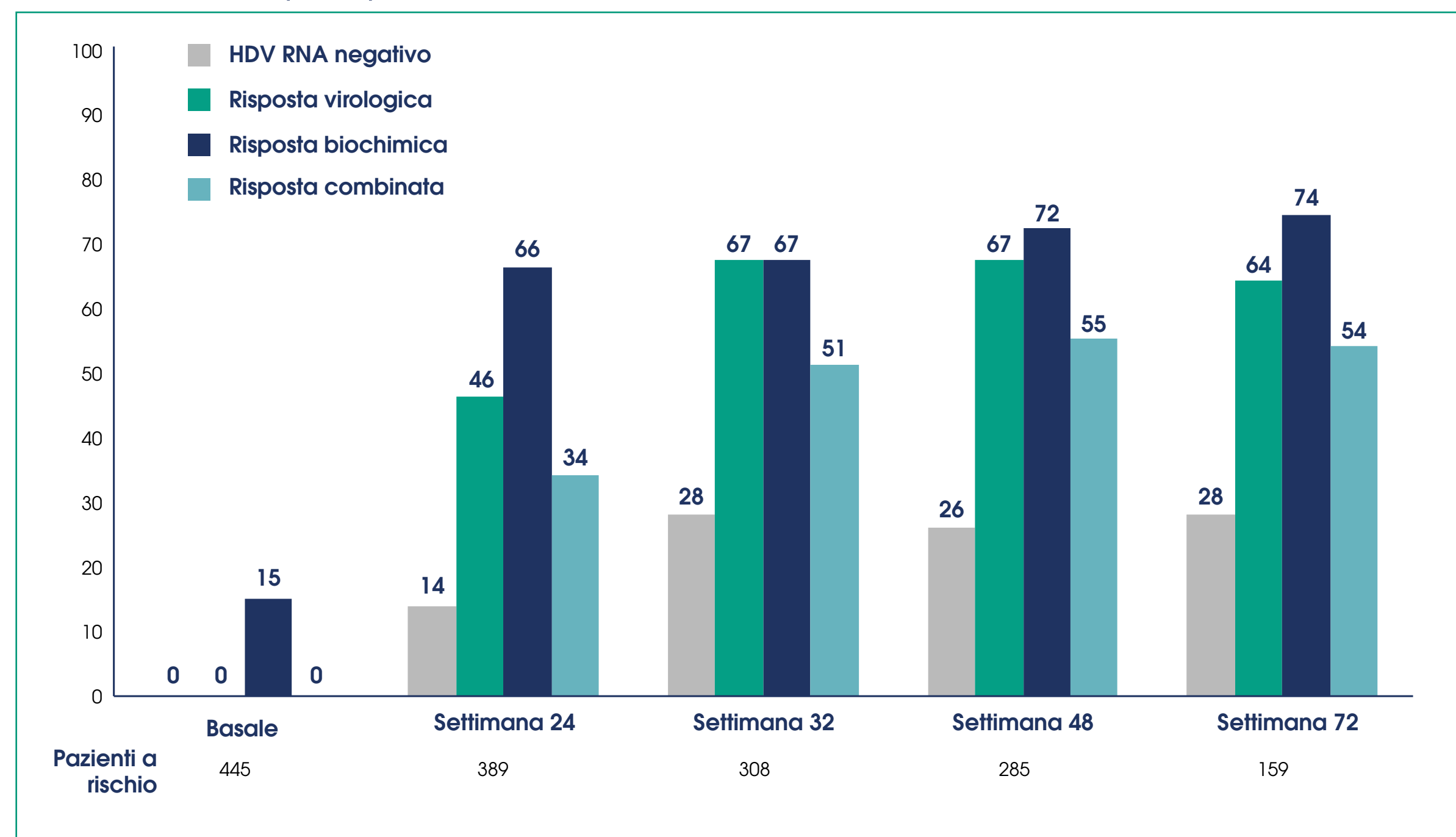


Figura 1

Tassi di risposte virologica, biochimica e combinata e di HDV RNA negatività durante la monoterapia con BLV 2 mg/die nello studio multicentrico prospettico italiano D SHIELD



Anolli MP, et al. EASL 2025

Tabella 2

Risposte virologiche, biochimiche, combinate e tassi di HDV RNA negatività durante la monoterapia con BLV in pazienti con o senza cirrosi nello studio multicentrico prospettico italiano D SHIELD



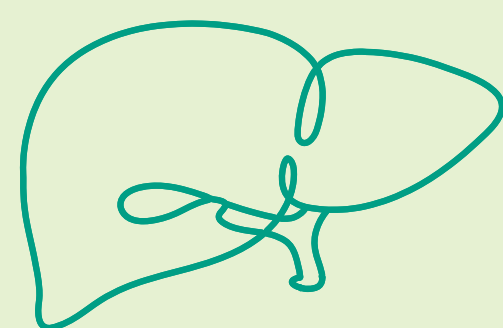
Risposte	n° pz	Pazienti con cirrosi	n° pz	Pazienti senza cirrosi	p value
Virologica					
Settimana 24	281	132 (47%)	93	42 (45%)	0,81
Settimana 32	220	153 (70%)	69	40 (58%)	0,08
Settimana 48	206	139 (68%)	63	42 (67%)	0,13
Settimana 72	138	91 (66%)	17	8 (47%)	0,20
Biochimica					
Settimana 24	291	185 (64%)	98	70 (71%)	0,06
Settimana 32	248	164 (66%)	73	50 (70%)	0,77
Settimana 48	215	160 (74%)	70	45 (64%)	0,13
Settimana 72	140	103 (74%)	19	15 (79%)	0,78
Combinata					
Settimana 24	281	95 (34%)	93	31 (33%)	1,00
Settimana 32	220	116 (53%)	67	31 (46%)	0,40
Settimana 48	206	120 (58%)	73	29 (40%)	0,009
Settimana 72	138	77 (56%)	17	6 (35%)	0,13
HDV RNA negativo					
Settimana 24	281	42 (15%)	93	12 (13%)	0,73
Settimana 32	220	60 (27%)	69	20 (29%)	0,76
Settimana 48	206	56 (27%)	63	15 (24%)	0,63
Settimana 72	138	41 (30%)	17	3 (18%)	0,40

Risposta virologica: riduzione ≥ 2 log rispetto al basale in HDV RNA TND o raggiungimento di HDV RNA negativo; risposta biochimica: ALT <40 U/L; risposta combinata: risposta virologica e biochimica; HDV RNA negativo: TND/<LOD/<LOQ. ALT, alanina aminotransferasi; TND, target non rilevato; LOD, limite inferiore di detezione; LOQ, limite inferiore di quantificazione
Anolli MP, et al. EASL 2025

virologica parziale (PR) ha ottenuto una risposta virologica alla settimana 48 (Figura 2). Lo studio D SHIELD è ad oggi il più ampio studio nazionale relativo al trattamento con BLV e suggerisce risposte virologiche, biochimiche, combinate, e di HDV RNA negatività simili in pazienti con e senza cirrosi (1).

SAVE D e HERACLIS_BLV_D

Durante EASL 2025 sono stati anche presentati i dati aggiornati dello studio multicentrico retrospettivo europeo SAVE D, relativo a pazienti con cirrosi HDV correlata trattati con BLV. Alla settimana 144 di trattamento, il 75% dei pazienti ha ottenuto una risposta virologica, il 67% biochimica, il 56% combinata, il 35% HDV RNA negativo (2). Sono stati osservati bassi tassi di incidenza di HCC e scompenso a 3 anni, rispettivamente del 6,2% e del 3,3% (Figura 3) (3). La risposta virologi-



ca a BLV è stata associata a una riduzione del gradiente pressorio venoso (HVP), e quindi dell'ipertensione portale, in 20 pazienti tra Austria e Germania (4). In Svezia, uno studio ha mostrato alti tassi di HDV RNA negatività (89,5%) alla settimana 48 di trattamento BLV+interferone peghilato alfa (PegIFN α): il 61,3% dei pazienti ha sviluppato una citopenia ≥ 3 grado e il 9,7% patologie tiroidee (5). Lo studio HERACLIS_BLV_D ha arruolato 76 pazienti, 59% con cirrosi: 46 hanno completato 2 anni di trattamento e il 93%, 74% e 74% di questi ha raggiunto una risposta virologica, biochimica, e combinata (6). Uno studio suggerisce inoltre che l'interpretazione dei tassi di negatività di HDV RNA in corso di terapia con BLV debba tenere in considerazione il saggio di quantificazione utilizzato, in quanto esistono differenze statisticamente significative tra i diversi saggi (7).

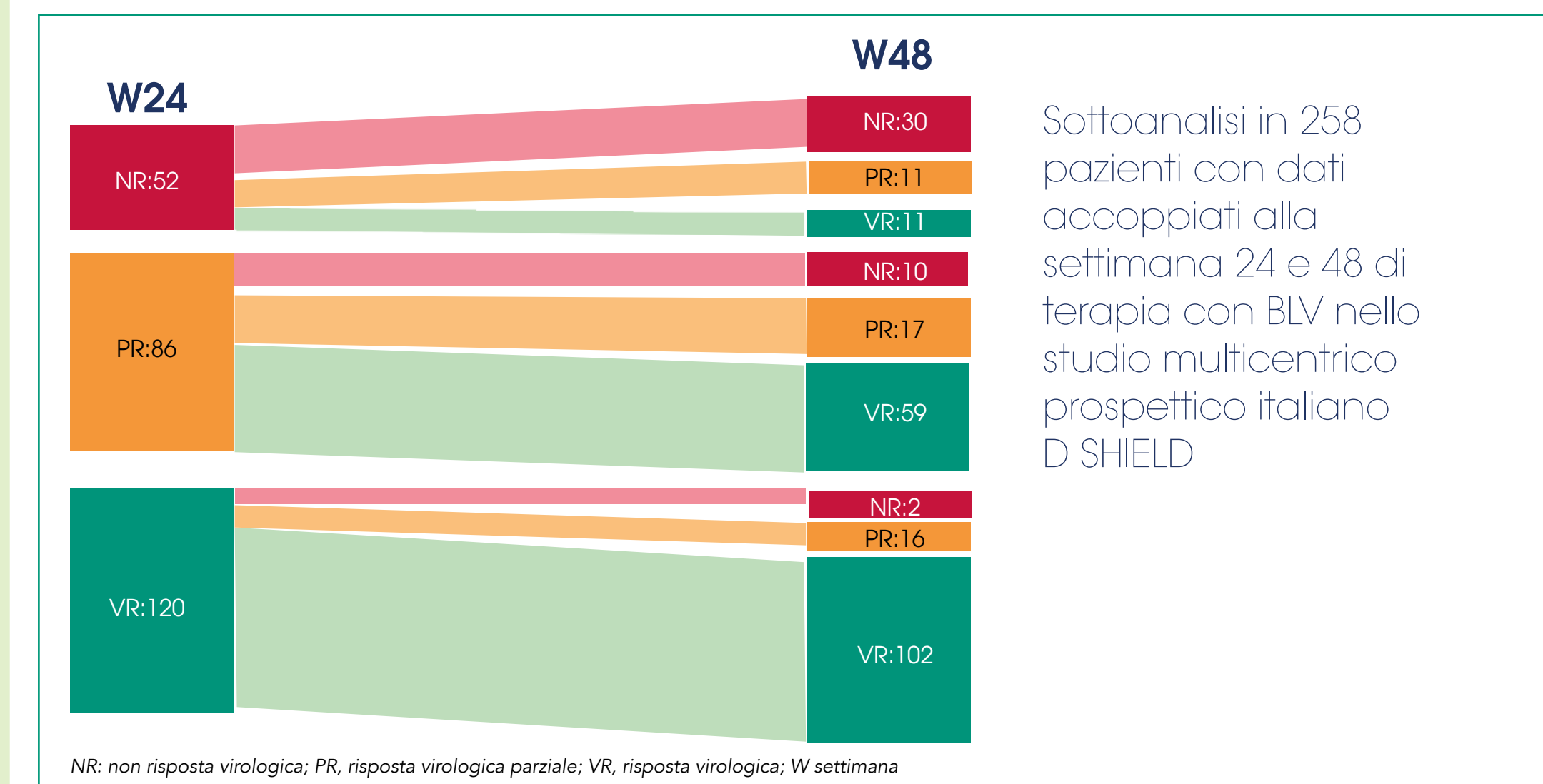
... e ancora

Dati italiani relativi alla qualità di vita (QoL) in corso di monoterapia con BLV hanno dimostrato, nel contesto di un alto tasso di aderenza al trattamento (>90%), un miglioramento della QoL, valutata tramite questionari specifici (8). Durante il congresso non sono mancati dati relativi all'istologia. Un gruppo di ricercatori italiani ha osservato una minore quantità di HDV RNA intraepatico e di integrazione di HBV DNA nei pazienti con risposta combinata alla settimana 24 di BLV (9).

Un'analisi dei *marker* virologici in pazienti sottoposti a trapianto di fegato in terapia con BLV ha mostrato un parallelismo nei livelli di HBsAg nel siero e nel fegato, mentre i livelli intraepatici di HDAg hanno sì correlato con i livelli di HDV RNA sierico, ma sono risultati a concentrazioni intraepatiche basse (10). Inoltre, il livello di HDV RNA intraepatico potrebbe rappresentare un predittore di *relapse* virologico alla sospensione del trattamento con BLV+PegIFN α (11).

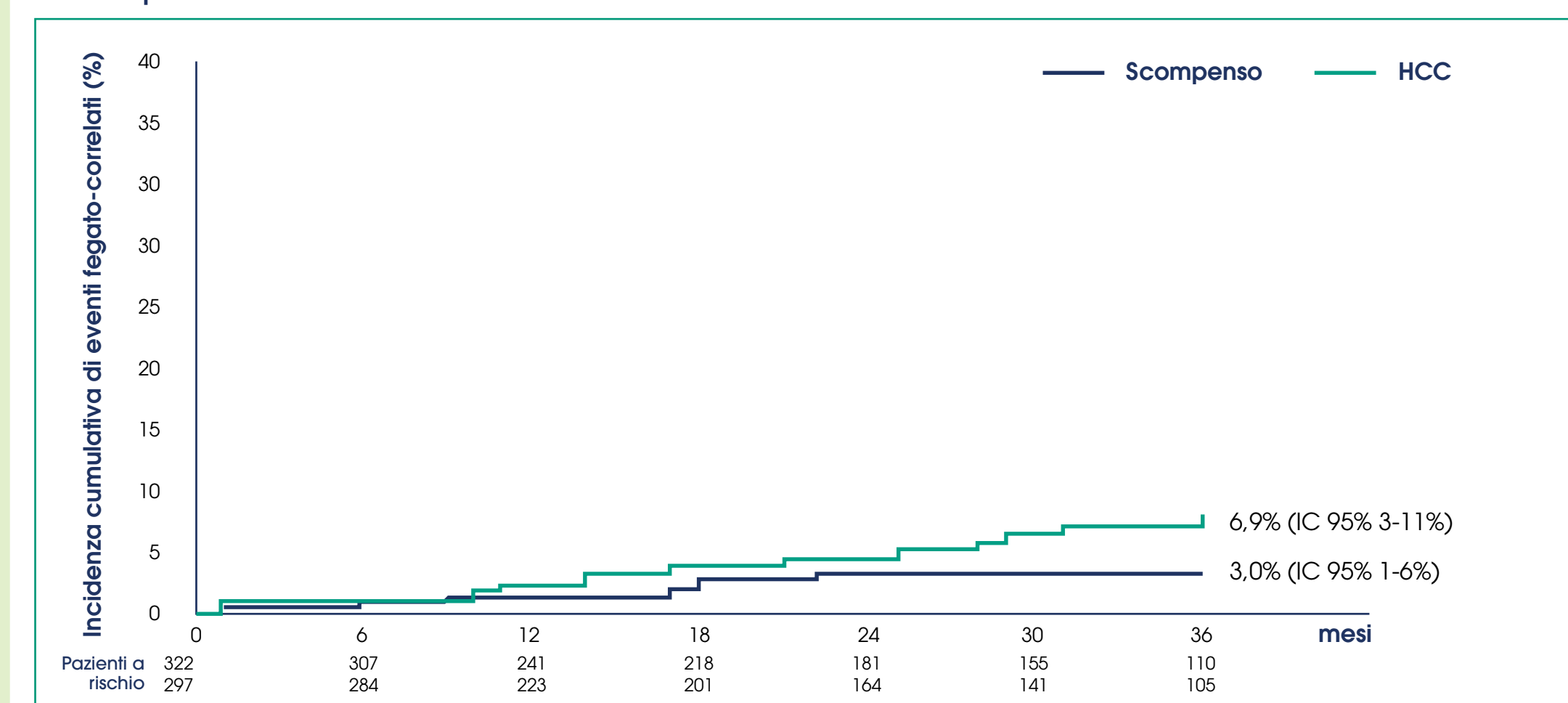
Dati dal Regno Unito suggeriscono una riduzione parallela di HDV RNA e uno dei nuovi *biomarker* della infezione cronica da HBV, l'antigene correlato al *core*

Figura 2
Progressione nel tempo dei pazienti con risposta virologica parziale (PR) e non risposta virologica (NR)

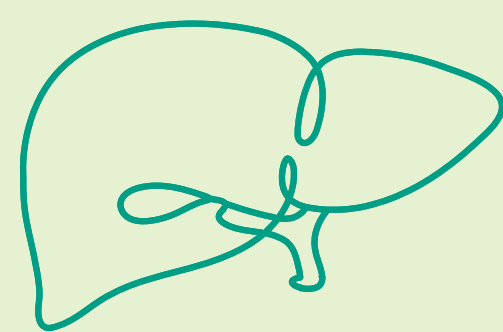


Anolli MP, et al. EASL 2025

Figura 3
Tassi di incidenza cumulativa di HCC e scompenso a 3 anni in 344 pazienti arruolati nello studio retrospettivo multicentrico europeo SAVE D



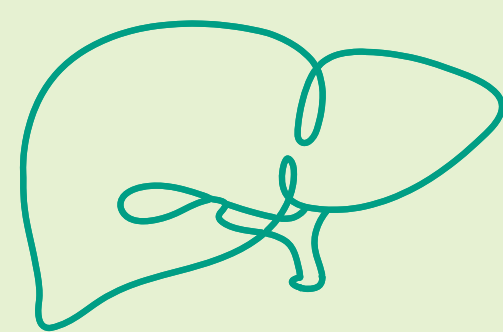
Degasper E, et al. EASL 2025



(HBcrAg) (12). Uno studio multicentrico europeo ha evidenziato una correlazione tra il raggiungimento di HDV RNA negativo a 12 mesi di BLV (monoterapia o +PegIFN α) e una riduzione dell'isoforma a media lunghezza di HBsAg (MHBs), suggerendo un potenziale ruolo della composizione delle isoforme di HBsAg come *marker* di risposta (13). L'azienda farmaceutica produttrice di BLV ha presentato dati preliminari di farmacocinetica che suggeriscono la sicurezza di BLV fino a 10 mg/die in ambito pediatrico, di malattia epatica scompensata, e di severa riduzione della funzionalità renale (14-16).

BIBLIOGRAFIA

1. **Anolli MP, Degaspero E, D'Offizi G, et al.** Real-world evidence shows comparable Bulevirtide effectiveness in hepatitis D patients with and without cirrhosis: results from the prospective nationwide D-Shield multicenter study. *J Hepatol* 2025;82:S811-S812
2. **Degaspero E, Anolli MP, Monico S, et al.** Virological outcomes in patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy for 144 weeks: a subanalysis of the retrospective multicenter european study (Save-D). *J Hepatol* 2025;82:S810-S811
3. **Degaspero E, Anolli MP, Gheorghe L, et al.** Long risk of decompensation and HCC in patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy for up to 144 weeks: the retrospective multicenter european study (Save-D). *J Hepatol* 2025;82:S814-S815
4. **Sandmann L, Jachs M, Tergast TL, et al.** Treatment response to bulevirtide leads to improvement of portal hypertension in patients with chronic hepatitis D virus infection: results from the prospective IMPHROVE-D study. *J Hepatol* 2025;82:S825
5. **Lindahl K, Kamal H, Arhem K, et al.** Virological response and safety of combination treatment with bulevirtide and pegylated interferon in chronic hepatitis D patients with advanced fibrosis/cirrhosis: 48 weeks interim results from SEE-D trial. *J Hepatol* 2025;82:S816
6. **Papatheodoridi M, Sevastianos V, Zachou K, et al.** HERACLIS_BLV_D: Increasing response rates during 2-year bulevirtide real-life therapy in chronic hepatitis D. *J Hepatol* 2025;82:S819-S820
7. **Anolli MP, Uceda Renteria S, Degaspero E, et al.** Quantification of plasma HDV RNA by three commercially available assays in untreated and Bulevirtide-treated real-life patients with CHD: Robogene 2.0 vs. Altostar vs. Eurobioplex EBX071. *J Hepatol* 2025;82:S820
8. **Mengato D, Cadore A, Giunco E, et al.** Patient centered-outcomes in HDV-treated patients with Bulevirtide. *J Hepatol* 2025;82:S813
9. **D'Anna S, Piermatteo L, Di Lorenzo A, et al.** HBV integration can sustain HDV persistence especially in the setting of an absent HBV reservoir and can be a biomarker of response to bulevirtide *J Hepatol* 2025;82:S52
10. **Degaspero E, Dibenedetto C, Maggioni M, et al.** A cross-sectional, intrahepatic analysis of HBV and HDV markers in liver trasplants of untreated and Bulevirtide-treated patients with chronic hepatitis Delta. *J Hepatol* 2025;82:S815
11. **Bogomolov P, Arapova M, Barsukova N, et al.** Tissue virological response is the main predictor of hepatitis D relapses. *J Hepatol* 2025;82:S830
12. **Cargill Z, Shah S, Lok J, et al.** A marker of cccDNA transcription - hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) - mimics HBV RNA decline during antiviral therapy with bulevirtide in chronic hepatitis delta (HDV) patients. *J Hepatol* 2025;82:S793
13. **Pfefferkorn M, Rodemerk H, Degaspero E, et al.** The kinetic of HBsAg isoforms predicts response to BLV and pegylated interferon alfa2a in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2025;82:S821-S822
14. **Kumar P, McLaughlin A, Velez de Mendizabal N, et al.** Paediatric pharmacokinetic-pharmacodynamic extrapolation to identify suitable bulevirtide doses for children and adolescents with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2025;82:S823
15. **Kumar P, Nieves W, Machado C, et al.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of bulevirtide 10 mg once daily for 6 days in participants with moderate hepatic impairment and in matched control participants with normal hepatic function. *J Hepatol* 2025;82:S823-S824
16. **Wang YH, Mercier RC, Nieves W, et al.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of bulevirtide 10 mg once daily for 6 days in participants with severe renal impairment and in matched control participants with normal renal function *J Hepatol* 2025;82:S824



Infezione da HCV: referral dei pazienti e ottimizzazione del linkage to care

Stella De Nicola¹, Alessio Aghemo²

¹Divisione Medicina Generale e Epatologia, Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

²Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele (MI) - Divisione Medicina Generale e Epatologia, Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel mondo, circa 58 milioni di persone convivono con infezione cronica correlata al virus dell'epatite C (HCV) che causa circa 400.000 decessi l'anno. I dati di una metanalisi di 98 studi pubblicata nel 2019 riportano una prevalenza globale dell'HCV dell'1,8% (IC al 95%: 1,4-2,3%), con la prevalenza più alta di infezione cronica riscontrata in Africa (7,1%) (1).

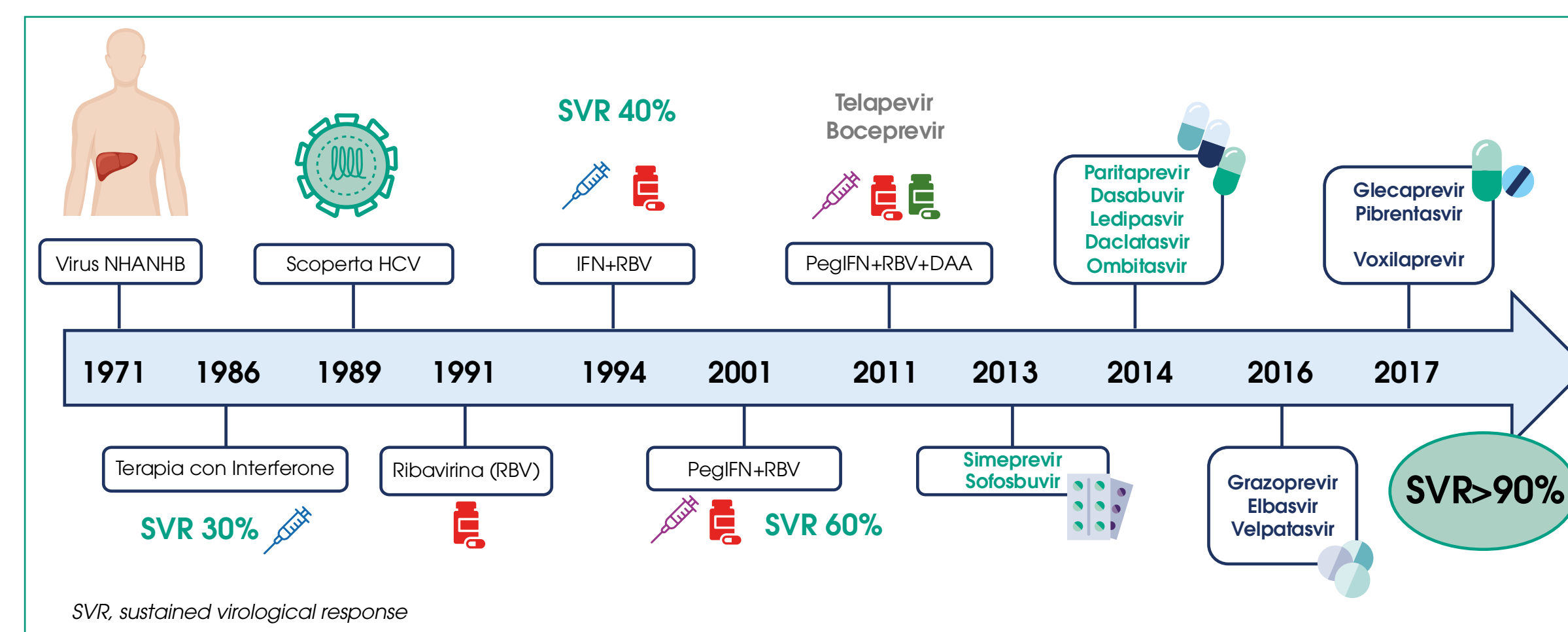
La nostra nazione è da considerarsi a media prevalenza, anche se i dati italiani si riferiscono perlopiù a stime, in assenza di un registro ufficiale. Nel 2010 l'European Center for Disease Prevention Control (CDC) riportava dati estremamente variabili di sieroprevalenza, compresa tra l'1,8% e il 22,4% della popolazione.

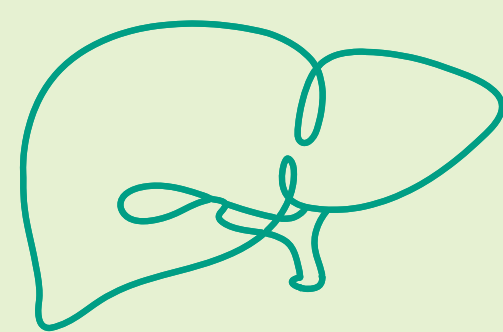
Nel 2015, gli studi stimavano una prevalenza di infezione HCV attiva in Italia intorno all'1% della popolazione (circa 500.000 persone) con valori più alti (fino al 2-3%) nelle regioni meridionali, e in gruppi specifici come donatori di sangue e soggetti con più di 60 anni (2). Stime più recenti e riferite al quinquennio tra il 2015 e il 2020 riportano una riduzione di prevalenza contando circa 398.610 persone con infezione cronica attiva, pari allo 0,66% della popolazione italiana (3).

I nuovi casi di HCV

Dalla scoperta del virus del 1989 ad oggi si è osservata una progressiva riduzione dei casi incidenti di infezione HCV. Pur in assenza di vaccini che prevengano l'infezione, il miglioramento del controllo della trasmissione intra-ospedaliera con l'utilizzo di dispositivi monouso e sterili, il controllo

Figura 1
Storia per tappe di HCV





degli emoderivati, e l'aumento di consapevolezza nelle categorie a rischio ha visto ridursi progressivamente i nuovi casi di HCV. Secondo l'*istituto Superiore di Sanità* (ISS), nel 2024, in Italia, si sono registrati appena 60 nuovi casi di infezione HCV, il tasso di nuove infezioni è ormai stabile da qualche anno intorno allo 0,10-0,11 casi per 100.000 abitanti. La riduzione della prevalenza di soggetti viremici, invece, solo in parte è spiegata dalla riduzione della circolazione del virus, il fattore principale che concorre al progressivo depauperamento del *pool* di soggetti viremici è l'introduzione, ormai più di 10 anni fa, di terapie antivirali orali, sicure, largamente prescrivibili e soprattutto efficaci. Nel 2014 si è aperta la possibilità di prescrizione di terapie orali per l'eradicazione di HCV in Italia, da allora si è assistito ad una progressiva semplificazione degli schemi terapeutici che attualmente sono pan-genotipici, scevri di effetti collaterali e con tassi di risposta virologica superiori al 95%.

Recentissimamente, al congresso della *Società Europea di epatologia (EASL annual meeting 2025)* sono stati presentati i dati relativi a 7027 soggetti HCV trattati in Asia, America Latina, Medio Oriente, Europa del nord e meridionale, con 12 settimane di sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg. L'eradicazione del virus, con ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) è stata osservata nel 98,9%, indipendentemente dal genotipo infettante, dal sesso, dal grado di fibrosi e dall'etnia; questo a conferma dell'efficacia degli attuali schemi terapeutici e in linea con i dati europei e statunitensi (4).

Figura 2
Prevalenza HCV nel mondo

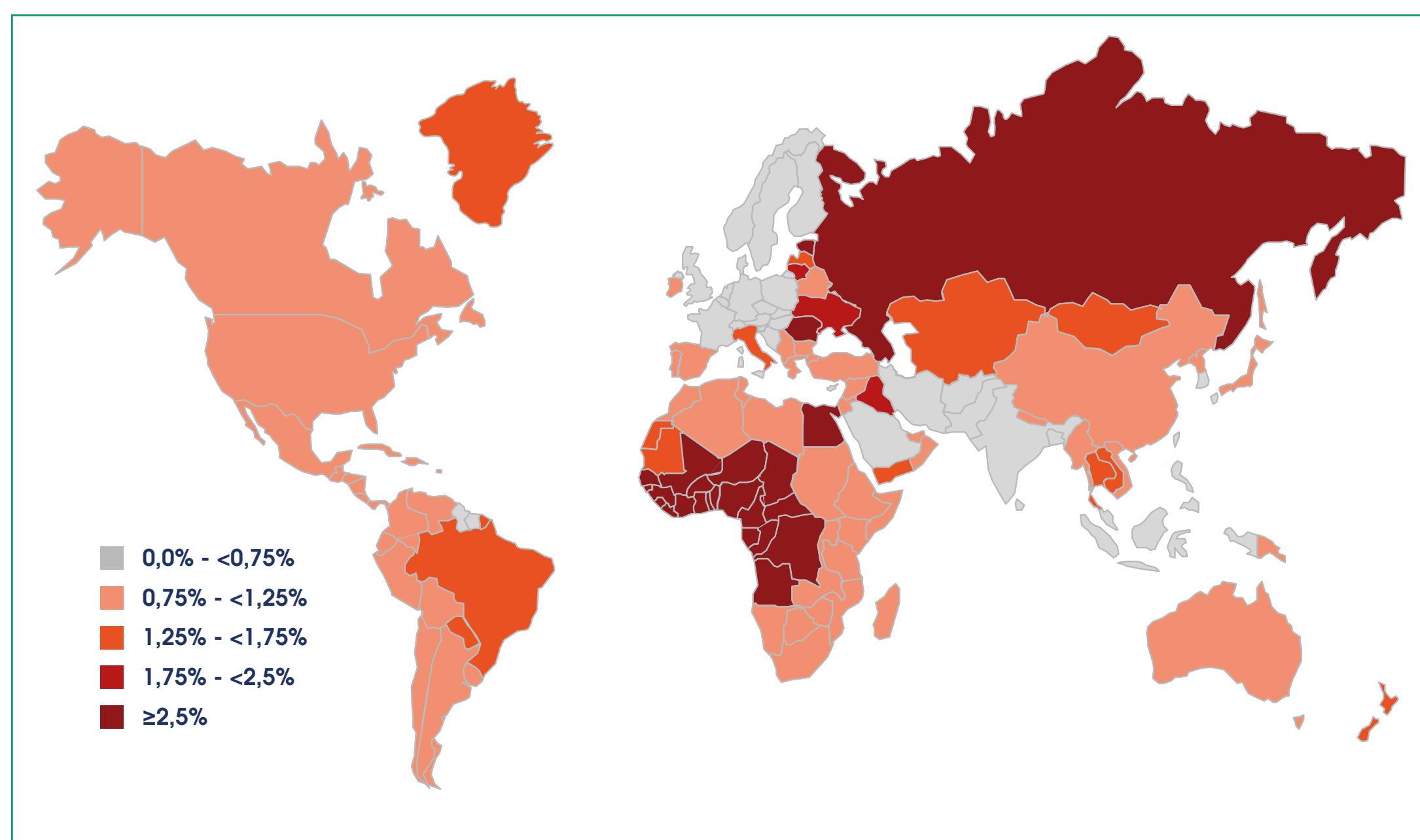
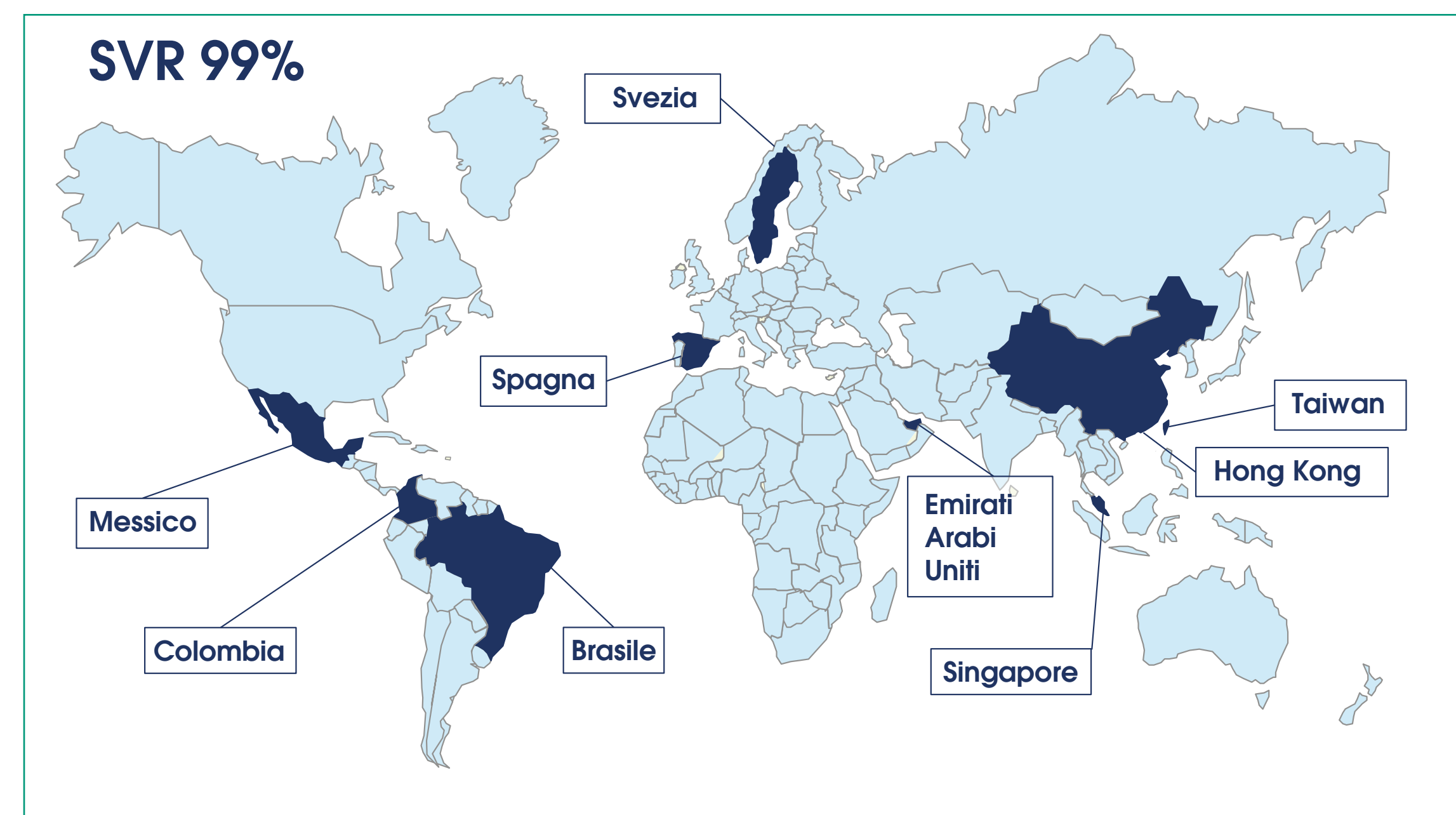
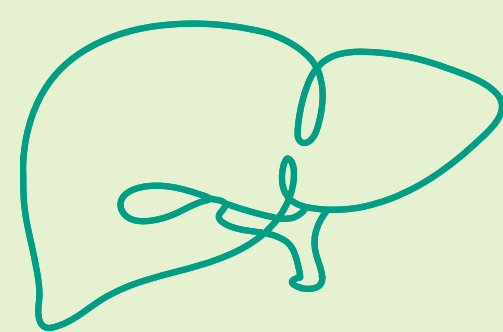


Figura 3
SOF/VEL per 12 settimane in real-world



Aleman S, et al. EASL 2025



Queste premesse incoraggiano il globale desiderio di raggiungere l'ambizioso progetto dell'OMS che nel 2016 ha promosso come obiettivo di salute globale l'eliminazione delle epatiti virali dal mondo entro il 2030. Il raggiungimento di questo obiettivo richiede certamente un lavoro capillare che vede come ultimo attore la terapia antivirale, ma non può prescindere dalla prevenzione di nuovi casi e quindi dalla riduzione della circolazione del virus e dall'individuazione dei soggetti asintomatici/ inconsapevoli con loro rapido trattamento e cura.

Malgrado siano trascorsi oltre 35 anni dalla scoperta di HCV, non è ancora disponibile ad oggi un vaccino efficace a causa principalmente dell'elevata variabilità genetica del virus e, quindi, la prevenzione di nuove infezioni ancora oggi si basa essenzialmente sul controllo delle trasmissioni nosocomiali e sulla sensibilizzazione delle categorie a rischio. Le persone asintomatiche o inconsapevoli.

Le persone asintomatiche o inconsapevoli

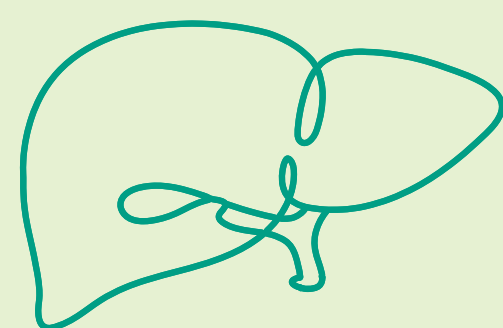
La cura e il trattamento dei pazienti con nota infezione HCV è stato il lavoro principale dell'epatologo subito dopo l'approvazione in commercio delle terapie antivirali orali. In Italia dal 2014 ad oggi sono stati avviati oltre 250.000 trattamenti per HCV. Malgrado questi numeri, le stime del 2020 prospettavano ancora circa 398.610 soggetti viremici HCV, considerati inconsapevoli perché non in carico agli specialisti.

A seguito della promozione della strategia globale di eliminazione dell'epatite virale, molte nazioni hanno sviluppato o implementato programmi di *screening* e *linkage to care*. Lo scopo dello *screening* HCV è individuare il portatore asintomatico dell'infezione nella popolazione generale (*screening* universale) e nelle fasce di popolazione a rischio (*screening* mirato). In Italia, ad oggi, il programma di *screening* è elaborato dall'Istituto Superiore di Sanità; si rivolge alle categorie a rischio, soggetti afferenti ai servizi per le dipendenze (SERD) e alle carceri, e alla popolazione generale. Il programma di *screening* nazionale rivolto alla popolazione generale al momento è graduato e coinvolge tutti i soggetti nati tra il 1969 e il 1989, ma ogni regione in Italia ha la sua indipendenza circa le modalità di attuazione dello *screening*. Una volta individuato il soggetto con infezione HCV resta cruciale il riferimento e invio dello stesso alla cura - *linkage to care* e *referral* al centro specialistico.

L'introduzione dei test reflex (test per HCV RNA eseguito in automatico se HCV-Ab positivo con un solo campione prelevato) ha snellito certamente il percorso e ridotto il numero di contatti e richiami dei soggetti con positi-

Figura 4
Flusso emersione sommerso





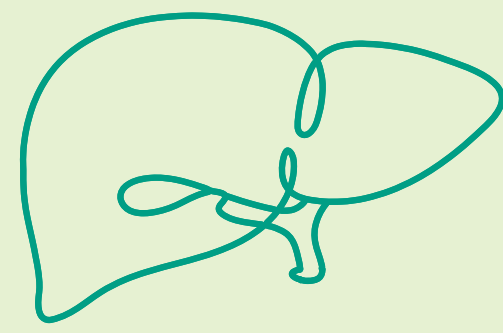
ività anticorpale isolata. Con i test di laboratorio reflex applicati allo *screening*, oggi, siamo in grado in tempi rapidi di individuare i soggetti con infezione attiva. Una volta individuato il soggetto HCV positivo il passo successivo è l'informazione dello stesso e l'invio a terapia. Gli ostacoli da superare sono di diversa natura, *in primis* logistici. In Italia la prescrizione della terapia antivirale, ad oggi, è appannaggio dei centri specialistici ai quali il paziente dovrebbe essere prontamente inviato per il trattamento dopo diagnosi di infezione HCV attiva. Le diversità regionali di messa in atto dei programmi di *screening* vede anche diverse modalità di *referral* del paziente alla terapia e non sempre il *link* tra i centri prescrittori di terapia antivirale e i promotori di *screening* è diretto. Resta ancora non ottimale l'informazione e la comunicazione con i medici di medicina generale e i pazienti. L'informazione sulla *curabilità* dell'infezione HCV è stata ampia ma esistono ancora delle note di stigmatizzazione. Sarebbe auspicabile una maggiore diffusione dell'informazione sulle possibilità terapeutiche anche attraverso utilizzo di social-media, pubblicità *online* e stampata. La diffusione dell'informazione e la possibilità del *link* alla cura con prenotazione tramite le farmacie potrebbe snellire il percorso e favorire l'accesso a *screening* e trattamento. Le farmacie infatti sono frequentate dalla popolazione generale anche solo per utilizzo della fornitura di parafarmacia e potrebbero essere il collegamento ideale soprattutto per le fasce in età di rischio ma asintomatici che normalmente non si rivolgono al medico di medicina generale o alle strutture sanitarie.

Le possibilità di ritrattamento

Appare essenziale, per esorcizzare le paure della popolazione generale e aumentare la sensibilizzazione al tema, ottimizzare il coinvolgimento del medico di medicina generale e incrementare i contatti con i centri specialistici per generare un canale preferenziale per i soggetti HCV positivi, anche *extra screening*. In ultimo, per avvicinarci il più possibile all'obiettivo *eliminazione HCV* non bisogna dimenticare che, in questo scenario terapeutico ottimale, il 2-5% dei soggetti trattati non eradica l'infezione. Il test di conferma dell'avvenuta eradicazione dell'infezione a 12-24 settimane dal termine della terapia (SVR12-24), quindi, non va dimenticato e i pochi pazienti che non eliminano l'infezione dovrebbero essere indirizzati a ritrattamento.

Ad oggi lo schema terapeutico approvato in Italia per il ritrattamento dei pazienti falliti a terapia orale è l'utilizzo di una triplice terapia, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) per 12 settimane. I tassi di SVR in questa popolazione variano tra il 96 e 98% indipendentemente dal genotipo infettante e dalla presenza di resistenze virali pre-ritrattamento (5). Dati recenti, dall'*Annual Meeting* del 2025 di EASL, dimostrano che anche i falliti al ritrattamento con questo schema terapeutico hanno buone possibilità di eradicazione virale. Dati in 31 pazienti falliti a SOF/VEL/VOX ritrattati con glecaprevir/pibrentasvir in associazione a sofosbuvir e ribavirina sembrerebbe lo schema terapeutico migliore con SVR del 77% (6).

Il bilancio globale per quanto concerne l'epatite virale HCV correlata è certamente positivo, ma molto lavoro ci separa dall'eliminazione del virus dal mondo. Al 2020 si stimava che nei paesi ad alto reddito circa il 45% dei pazienti HCV fosse stato diagnosticato ma solo il 5% era stato trattato, mentre nei paesi a basso reddito questi numeri scendevano al 16% e 1% rispettivamente (7).



Secondo l'osservatorio Polaris solo 12 nazioni sono in linea con gli obiettivi per il raggiungimento dell'eliminazione di HCV entro il 2030.

È una battaglia difficile ma non impossibile, in cui la disponibilità di una terapia efficace, sicura e prescrittibile quasi universalmente dovrebbe spingerci a canalizzare le forze e le risorse per incrementare le diagnosi e ottimizzare *referral* e *linkage* to care ai centri specialistici.

BIBLIOGRAFIA

1. Salari N, Kazeminia M, Hemati N, et al. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2022;46:102255
2. Petruziello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824-7840
3. Kondili LA, Andreoni M, Aghemo A, et al. Prevalence of hepatitis C virus estimates of undiagnosed individuals in different Italian regions: A mathematical modelling approach by route of transmission and fibrosis progression with results up to January 2021. *New Microbiol.* 2022; 45:249-259.
4. Aleman S, Yu ML, Higuera de la Tijera F, et al. The SVR10K Hepatitis C study: final results show 98.9 % SVR in 7,000 patients treated with SOF/VEL in Asia, Latin America, Middle East, Nordic and Southern Europe. *J Hepatol* 2025;82(S1):S856
5. Devan P, Tiong KLA, Neo JE, et al. Treatment Outcomes of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Direct-Acting Antiviral-Experienced Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2023;15(7):1489
6. Dietz J, Graf C, Böttler T, et al. Real world outcomes in patients with Voxilaprevir (VOX)/Velpatasvir (VEL)/Sofosbuvir (SOF) treatment failure: a follow up study. *J Hepatol* 2005;82(S1):S355
7. Heath K, Hill A. WHO hepatitis C elimination targets: The global equity challenge. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2024;9:286-288

PREFAZIONE

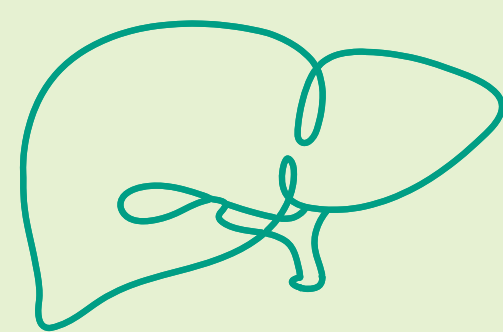
EPATITE B

EPATITE DELTA
STUDIO MYR301

EPATITE DELTA
ALTRI STUDI

EPATITE C

COLANGITE
BILIARE
PRIMITIVA



CBP: inquadramento della patologia e modifiche del paradigma di cura

Filomena Morisco, Valentina Cossiga, UO di Malattie del Fegato e delle Vie Biliari – AOU Federico II, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II

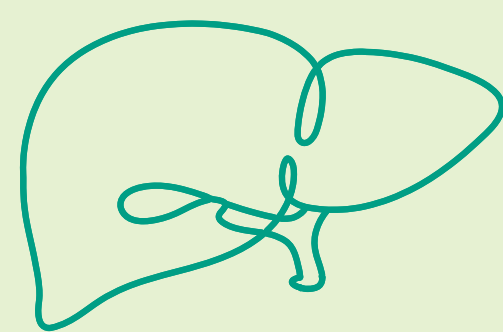
La colangite biliare primitiva (CBP) è una patologia autoimmune del fegato causata dalla progressiva distruzione dei dotti biliari interlobulari. Tale danno immuno-mediato determina colestasi cronica, che, se non adeguatamente trattata, può progredire fino alla cirrosi e all'insufficienza epatica (1). La CBP colpisce prevalentemente le donne di età compresa tra i 40 e i 60 anni ed è spesso accompagnata da sintomi invalidanti, quali il prurito e la *fatigue* con impatto negativo sulla qualità di vita (2).

In questa malattia la velocità di progressione è molto variabile ma è possibile stratificare il rischio fin dalla diagnosi, utilizzando sia parametri biochimici, quali la fosfatasi alcalina e la bilirubina, sia metodi non invasivi di valutazione della fibrosi epatica, come la *liver stiffness measurement* (LSM) (3). La LSM, valutata con elastografia transiente, è raccomandata dalle linee guida EASL per la stadiazione della patologia sia alla diagnosi che durante il *follow-up* (4). In uno studio multicentrico internazionale condotto su circa 4000 pazienti con CBP, *Corpechot C. et al.* hanno dimostrato che una LSM al basale superiore a 9,6 kPa o un incremento di 2,1 kPa/anno sono associati ad un rischio maggiore di progressione, scompenso e trapianto di fegato (5).

Altro fattore prognostico è la risposta alla terapia di I linea, ossia all'acido ursodesossicolico (UDCA). Nei pazienti con buona risposta biochimica (fosfatasi alcalina <1,5vmn dopo un anno di terapia), l'UDCA ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da trapianto e ridurre il rischio di scompenso epatico (6). Tuttavia, circa un terzo dei pazienti non risponde alla terapia con UDCA e necessita di una II linea terapeutica. Recenti evidenze suggeriscono l'utilizzo della II linea terapeutica in tutti i pazienti con LSM basale >10 kPa poiché, in questa categoria, la normalizzazione della fosfatasi alcalina, piuttosto che la sua riduzione (<1,5vmn), si accompagna ad un significativo aumento della sopravvivenza (7).

Seconda linea terapeutica: agonisti PPAR

Tra i più promettenti farmaci di II linea per la CBP in via di approvazione abbiamo gli agonisti dei recettori nucleari PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*). Seladelpar, agonista selettivo del recettore PPAR-delta, nello studio clinico RESPONSE di fase 3, randomizzato versus placebo, alla dose di 10 mg/die, ha mostrato di indurre una rapida risposta biochimica e un significativo miglioramento del prurito rispetto al gruppo placebo. Successivamente, i pazienti che

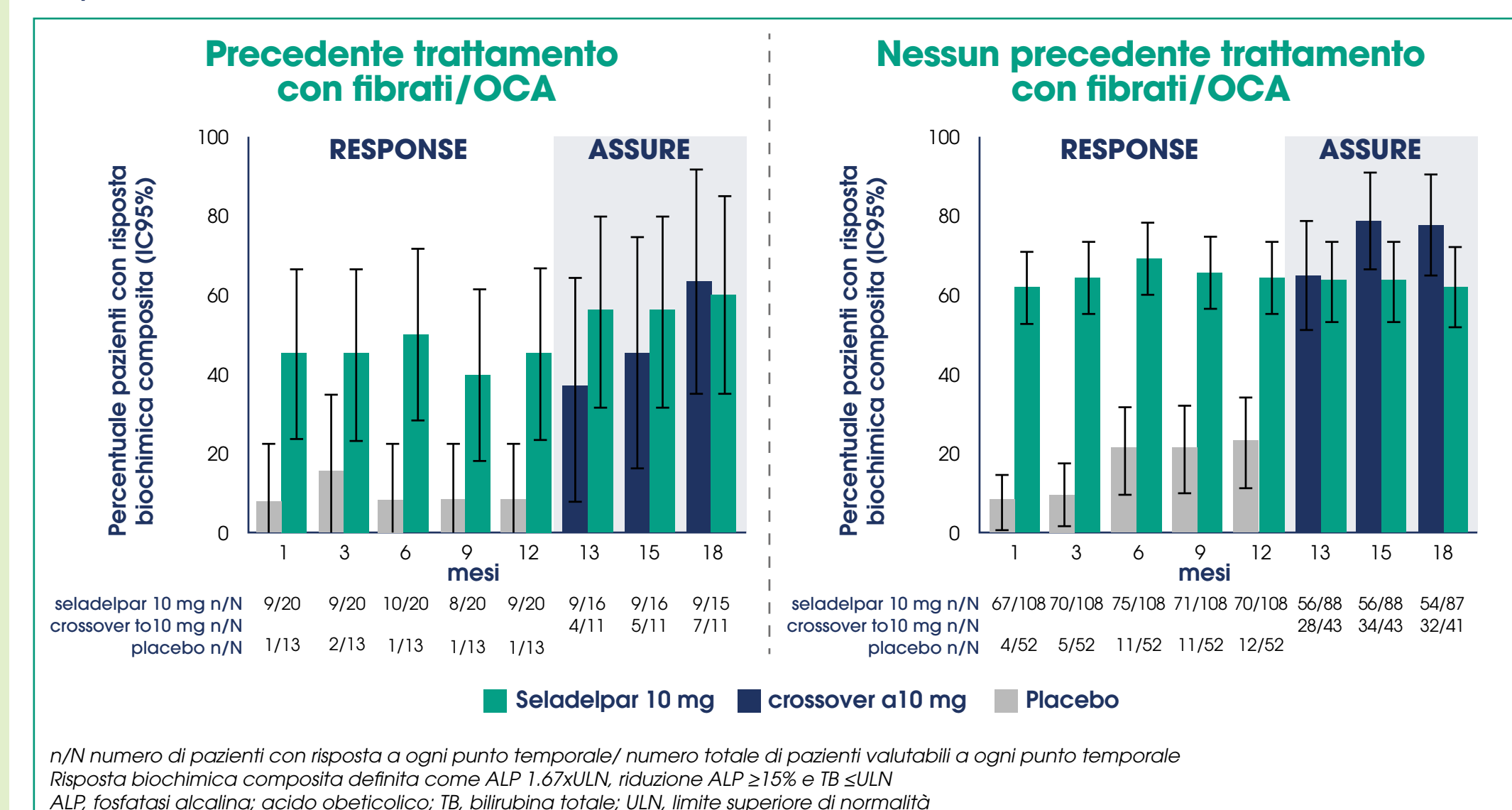


hanno completato lo studio RESPONSE, sono stati arruolati in una fase *open-label*, tutt'ora in corso, per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel lungo termine (studio ASSURE). Al congresso EASL 2025, è stata riportata una serie di novità scientifiche sull'argomento che ulteriormente definiscono l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco. Di particolare interesse sono i risultati di una sub-analisi dello studio ASSURE che ha confrontato l'efficacia terapeutica di seladelpar in due gruppi di pazienti:

- **gruppo 1** pazienti precedentemente esposti a terapie di II linea per CBP (acido obeticolico o fibrati)
- **gruppo 2** pazienti che non avevano mai fatto terapia di II linea.

Seladelpar ha mostrato simili tassi di risposta biochimica, con percentuali di riduzione e di normalizzazione della fosfatasi alcalina uguali nei due gruppi (Figura 1) (8). Anche per quanto riguarda il profilo di sicurezza, questo è risultato indipendente dalla pregressa esposizione ad altre terapie di II linea (8).

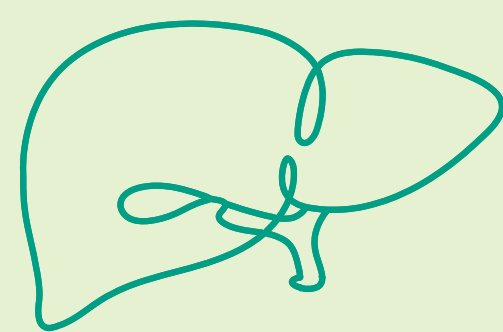
Figura 1
Risposta biochimica composta in base a precedenti trattamenti



Nuove evidenze dagli studi ENHANCE e RESPONSE

La sottoanalisi aggregata degli studi di fase 3 ENHANCE e RESPONSE ha focalizzato l'attenzione sulla sicurezza di seladelpar nei pazienti cirrotici con segni di ipertensione portale. Tra i 27 soggetti con cirrosi epatica e ipertensione portale al *baseline*, 21 hanno ricevuto seladelpar e 6 placebo. Complessivamente, l'80% dei soggetti nel gruppo placebo e il 71% di quelli nel gruppo seladelpar hanno avuto un evento avverso. Gli eventi avversi seri si sono verificati nel 17% del gruppo placebo e nel 5% del gruppo seladelpar e tutti sembrano essere farmaco-indipendenti. L'incidenza di eventi avversi fegato-relati (epatomegalia, ascite, iperbilirubinemia, e gastropatia ipertensiva portale) si sono verificati in percentuale simile nei 2 gruppi (33% nel gruppo placebo vs 14% nel gruppo seladelpar) (9).

Seladelpar ha inoltre mostrato di ridurre significativamente il prurito, sintomo che ha un notevole impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti con CBP. Da un'analisi aggregata degli studi ENHANCE e RESPONSE sono stati estrapolati i dati dei pazienti con prurito moderato/severo (*Numeric Rating Scale - NRS ≥4 al baseline*) evidenziando che il prurito si riduce significativamente nel gruppo trattato con seladelpar rispetto al placebo già ad un mese di trattamento e tale efficacia viene mantenuta a 3 e 6 mesi, indipendentemente dal metodo di valutazione del prurito (*NRS, PBC-40 itch domain e 5D itch scale*) (Figura 2). Inoltre,



dopo 6 mesi, si è osservato un miglioramento della qualità del sonno nel gruppo trattato con seladelpar rispetto al placebo (10).

Nei pazienti con CBP, lo score *GLOBE* fornisce una stima della sopravvivenza libera da trapianto ed è spesso utilizzato per la stratificazione del rischio. Tale score si calcola usando come variabili: età, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, piastrine e albumina. A tal riguardo sono stati presentati i dati di 27 pazienti trattati con seladelpar, alla dose di 10 mg/die per almeno 2 anni, estrapolati dagli studi RESPONSE e ASSURE. In questi pazienti con lungo periodo di trattamento, il valore dello score *GLOBE* si riduceva precocemente dopo l'inizio della terapia con seladelpar e tale miglioramento proseguiva e si manteneva a 2 anni di terapia. Il miglioramento dello score era legato principalmente alla diminuzione dei livelli di fosfatasi alcalina e bilirubina e si accompagnava ad un aumento della sopravvivenza libera da trapianto (Figura 3) (11).

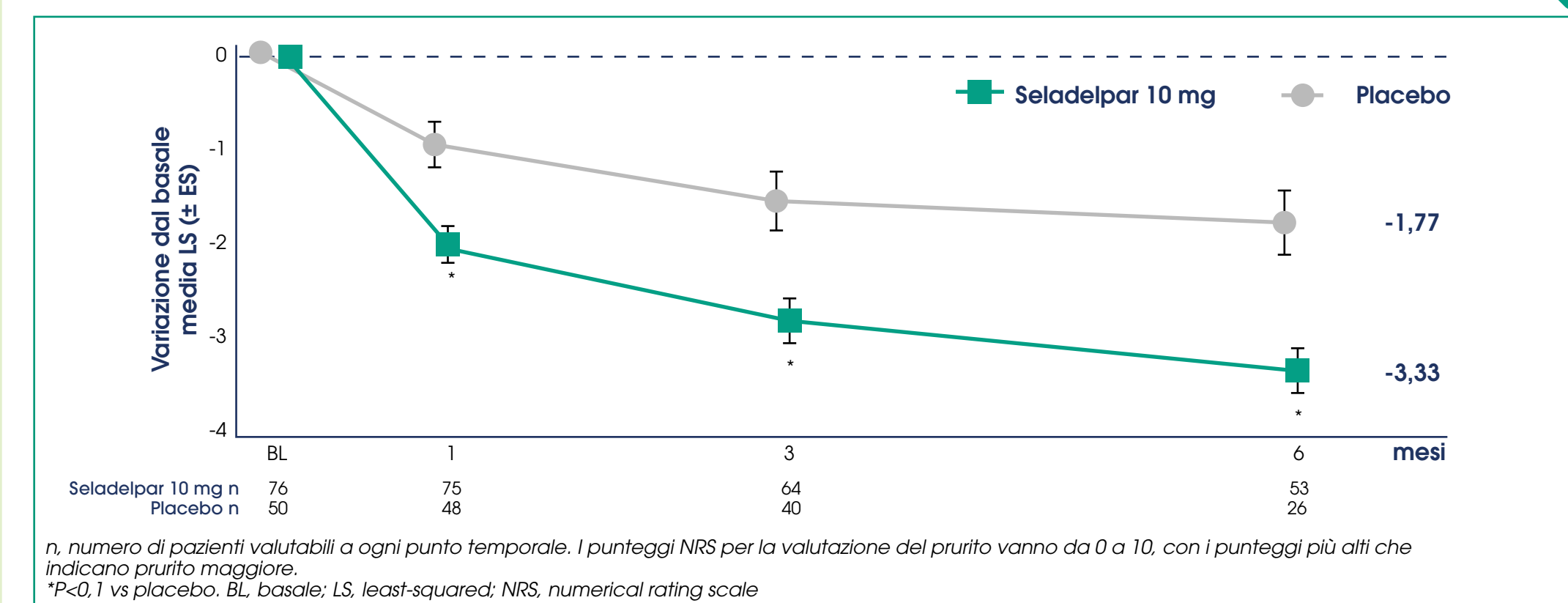
Gli studi di farmacocinetica

Infine, è stata analizzata anche la farmacocinetica di seladelpar per valutarne l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale. In questo studio di fase 1, una singola dose di seladelpar 10 mg è stata somministrata a 4 gruppi di pazienti:

- soggetti con normale funzione renale (eGFR >90 ml/min)
- con lieve insufficienza renale (eGFR 60-90 ml/min)
- con moderata insufficienza renale (eGFR 30-60 ml/min)
- con severa insufficienza renale (eGFR <30 ml/min).

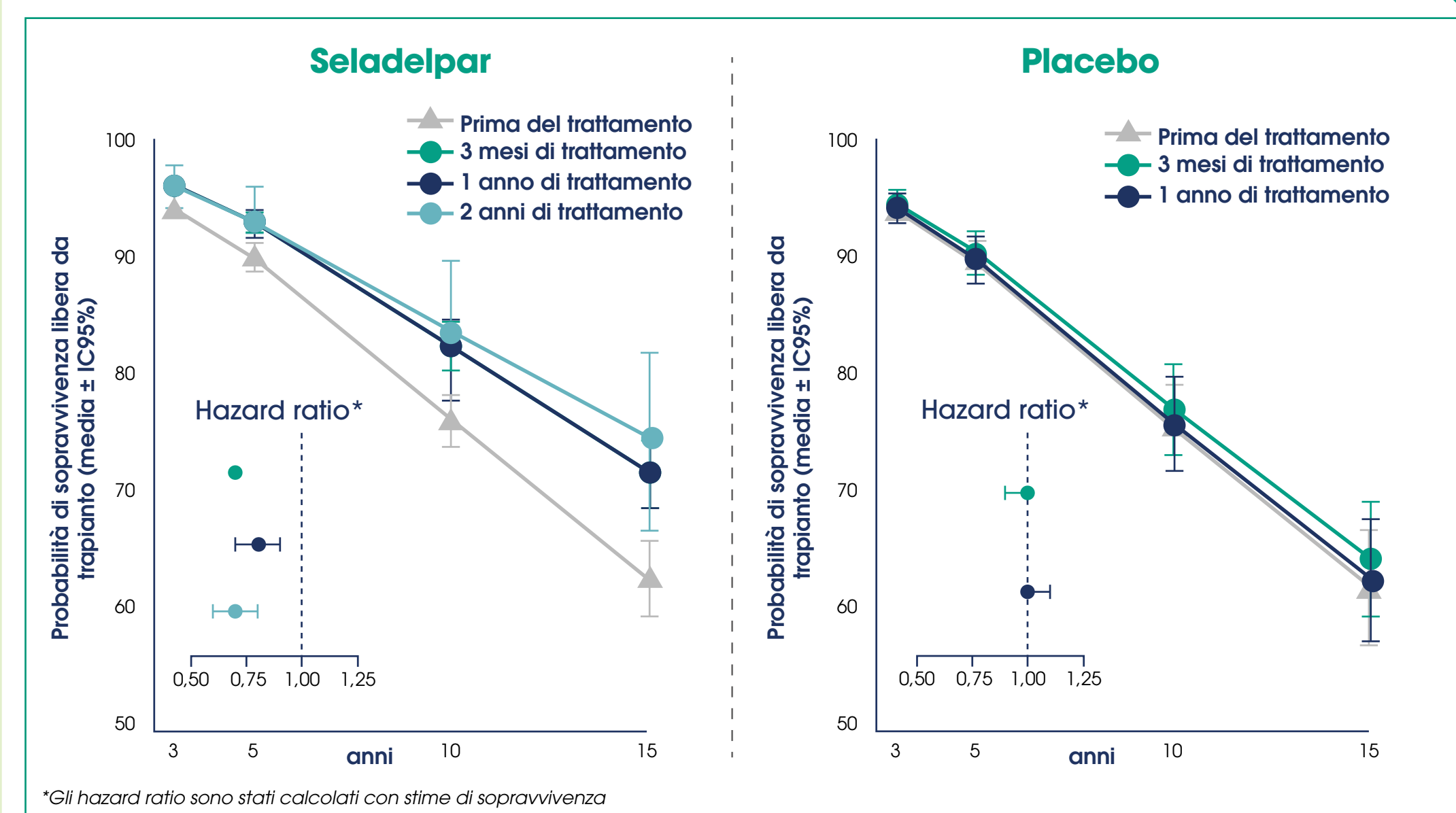
Nel successivo periodo di osservazione non si sono verificate differenze nella farmacocinetica di seladelpar in relazione ai vari stadi di insufficienza renale e non si sono verificati eventi avversi in questa categoria di soggetti in numero maggiore rispetto a quelli con normale funzione renale. Pertanto, seladelpar sembra essere

Figura 2
Modifiche nel prurito valutato con NRS



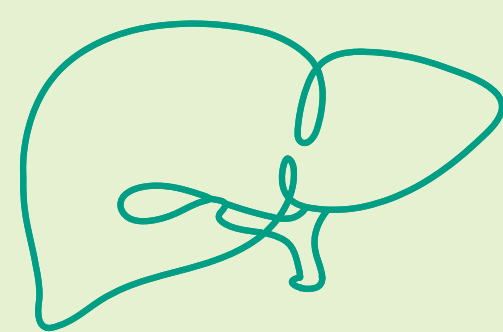
Jones DE, et al. J Hepatol 2025;82(S1):S315

Figura 3
Stima della sopravvivenza libera da trapianto



*Gli hazard ratio sono stati calcolati con stime di sopravvivenza

Hensen BE, et al. J Hepatol 2025;82(S1):S312

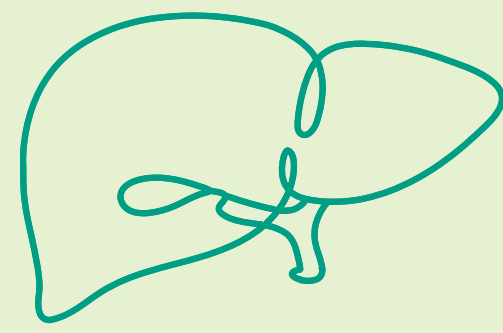


sicuro anche nei pazienti con insufficienza renale, senza necessità di adeguamento posologico (12). Non sembrano esserci neppure problemi di interazioni farmacologiche tra seladelpar ed altri farmaci. Infatti, seladelpar è metabolizzato principalmente dal citocromo CYP2C9 e in misura minore da CYP2C8 e CYP3A ed è escreto nelle urine. I risultati preliminari di uno studio che ha valutato la farmacocinetica di alcuni farmaci substrati dei CYP2C9, CYP2C8 e CYP3A in caso di concomitante assunzione di seladelpar suggeriscono che non vi sono modifiche della farmacocinetica. Pertanto, seladelpar non sembra avere problemi di interazioni farmacologiche (13).

In conclusione, i dati presentati all'EASL confermano che seladelpar è un farmaco efficace e sicuro nei pazienti con CBP, anche in categorie di pazienti più difficili da gestire come i pazienti con cirrosi epatica, ipertensione portale, insufficienza renale o che hanno già effettuato altre terapie di II linea per la CBP.

BIBLIOGRAFIA

1. Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1631-6
2. Rice S, Albani V, Minos D, et al. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(4):768-776.e10
3. Corpechot C, Poupon R, Chazouillères O. New treatments/targets for primary biliary cholangitis. *JHEP Rep*. 2019;1(3):203-213
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172
5. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(6):1545-1553
6. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019;71(2):357-365
7. Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, et al. Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? *Hepatology*. 2024;79(1):39-48
8. Villamil A, Pratt D, Kremer AE, et al. Efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis previously treated with fibrates or obeticholic acid. *J Hepatol* 2025;82(S1):S309
9. Gulamhusein A, Porayko MK, Galli A, et al. Safety of seladelpar in primary biliary cholangitis patients with cirrhosis and clinical signs of portal hypertension: data from ENHANCE and RESPONSE study. *J Hepatol* 2025;82(S1):S236
10. Jones DE, Levy C, Kremer AE, et al. Change in pruritus in patients with primary biliary cholangitis and moderate to severe pruritus: a pooled analysis from the RESPONSE and ENHANCE studies. *J Hepatol* 2025;82(S1):S315
11. Hensen BE, Carroll S, Zhou Y, et al. Seladelpar treatment of patients with primary biliary cholangitis improves the GLOBE score and predicts improved transplant-free survival. *J Hepatol* 2025;82(S1):S312
12. Zhou J, Qi X, McFarlane J, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of seladelpar in people with renal impairment. *J Hepatol* 2025;82(S1):S301
13. Zhou J, Bhardwaj R, McFarlane J, et al. Evaluation of the potential impact of seladelpar on pharmacokinetics of midazolam, tolbutamide, simvastatin, rosuvastatin and atorvastatin. *J Hepatol* 2025;82(S1):S301



Con la sponsorizzazione non condizionante di



Supplemento n° 2 alla rivista **ReadFiles** n° 2 giugno 2025. Anno 26
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

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, M. Luciani**
Direzione grafica: **Effetti srl**
Impaginazione: **A. Bastida**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**



Tabella 1
Fasi della infezione da HBV

EASL 2017				
	HBeAg positiva		HBeAg negativa	
	Infezione cronica	Epatite cronica	Infezione cronica	Epatite cronica
HBsAg	Elevati	Elevati/intermedi	Bassi	Intermedi
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	<2.000 IU/ml	>2.000 IU/ml
ALT	Normali	Elevati	Normali	Elevati
Malattia epatica	Nessuna/minima	Moderata/grave	Nessuna	Moderata/grave
Vecchia terminologia	Immunotollerante	HBeAg positivo immunoreattivo	Portatore inattivo	Epatite cronica HBeAg negativa

EASL 2025				
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
	Infezione cronica HBeAg positiva	Epatite cronica HBeAg positiva	Infezione cronica HBeAg negativa	Epatite cronica HBeAg negativa
HBsAg	Elevati	Intermedi/elevati	Bassi, di solito <1.000 IU/mL	Intermedi di solito >1.000 IU/mL
HBV DNA	Elevati, di solito $\geq 10^7$ IU/mL	Moderati/elevati, di solito 10^4 - 10^7 IU/mL	Di solito <2.000 IU/mL	Di solito >2.000 IU/mL
ALT	Normali	Elevati	Normali	Elevati
Progressione malattia epatica (se non trattata)	Nessuna/minima	Moderata/Severa	Nessuna	Lieve/moderata

ALT, alanina aminotransferasi; HBeAg, antigene e dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B

EASL 2017 HBV Guidelines, J Hepatol 2017; EASL 2025 HBV guidelines, J Hepatol 2025



Tabella 2

Test diagnostici disponibili per caratterizzare e monitorare soggetti HBsAg positivi

Diagnostica sierologica e virologica raccomandata per i soggetti HBsAg positivi/anti-HBc positivi		
Test	Raccomandazione	Grado
HBV DNA quantitativo	Deve essere valutato perché è il marcatore prognostico più importante e cruciale per l'indicazione a trattare e il monitoraggio del trattamento	Forte
HBsAg quantitativo	Deve essere valutato per caratterizzare la fase di malattia, definire la prognosi e guidare il trattamento	Forte
Anti-HBs	Non è necessario per la diagnosi di infezione da HBV; è utile per determinare lo stato di immunizzazione se HBsAg è negativo e per valutare la sieroconversione dopo perdita di HBsAg	Debole
HBeAg	Deve essere valutato per definire la fase di malattia	Forte
Anti-HBe	Deve essere valutato per definire la fase di malattia (specialmente se HBeAg è negativo)	Debole
Anti-HBc IgM	Deve essere valutato (idealmente quantitativo) in caso di sospetta epatite acuta B	Debole
Genotipo HBV	Può essere valutato per ottimizzare la stratificazione per il trattamento a base di interferone e per stimare il rischio di HCC	Debole
Screening HDV	Deve essere valutato anti-HDV	Forte
Screening HCV	Deve essere valutato anti-HCV	Forte
Screening HIV1/2	Deve essere valutato anti-HIV1/2	Forte

Misurazione della rigidità epatica mediante VTCE

Stadio fibrosi	Cutoff
Fibrosi significativa (Metavir F2 o F3 o F4)	> 7 kPa
Fibrosi avanzata (Metavir F3 o F4)	> 8 kPa
Cirrosi (Metavir F4)	> 11 kPa

HBeAg, antigene e dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B; LSM, misurazione rigidità epatica; VTCE, elastografia transiente controllata da vibrazioni. I valori ricavati dalla letteratura sono approssimativi ai fini dell'applicazione pratica. Il limite inferiore dei valori soglia è utilizzato come misura precauzionale per ridurre al minimo il rischio di sottostimare la gravità della fibrosi. I valori di sensibilità e specificità delle soglie sono compresi tra il 69 e l'89%.



Figura 1

Indicazioni terapeutiche per soggetti HBsAg positivi

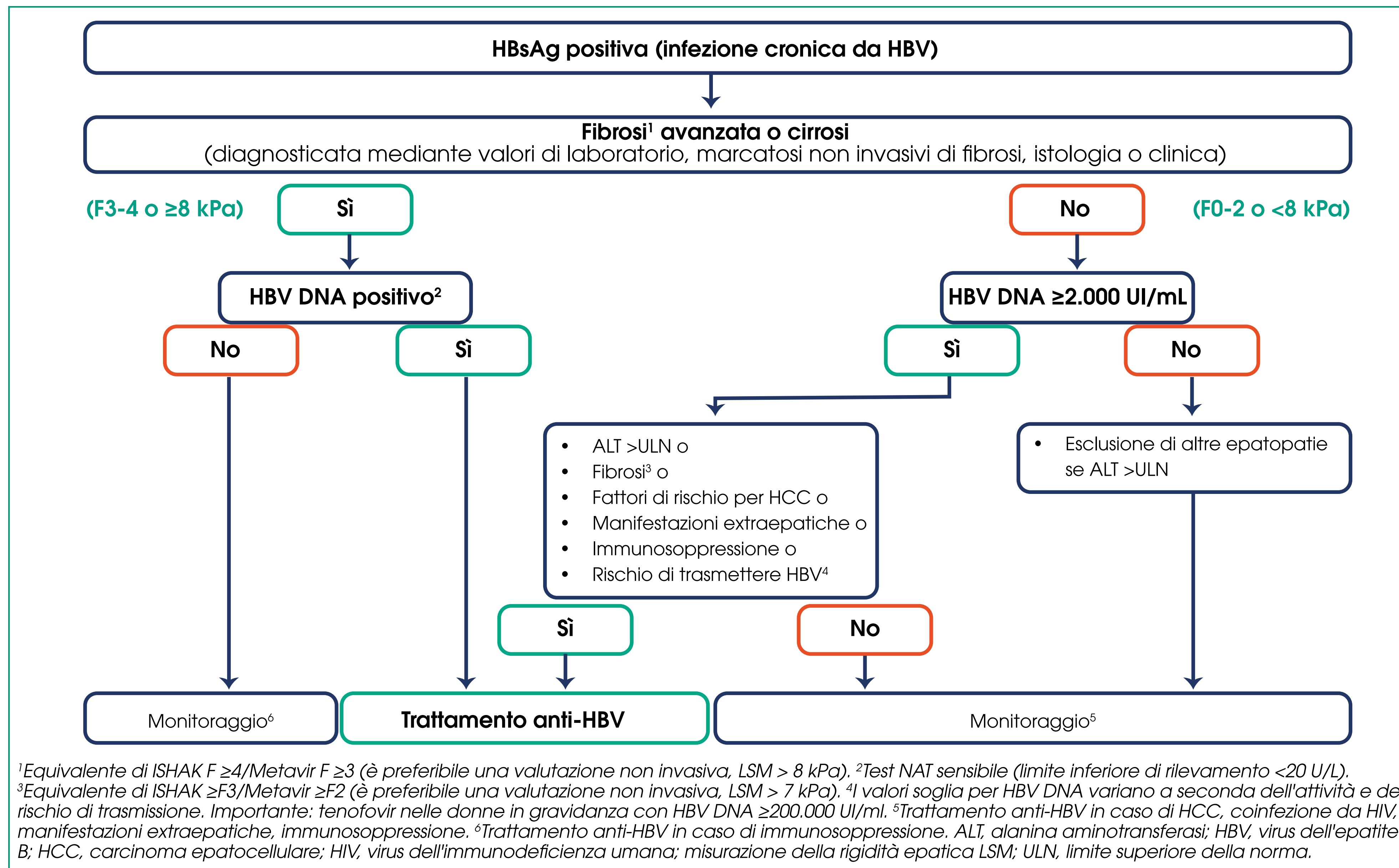




Tabella 3

Opzioni terapeutiche in soggetti HBsAg positivi

Caratteristiche	ETV, TDF o TAF	Peg-IFN
Strategia	Prevenire la trasmissione della malattia mediante soppressione continua di HBV	Induzione della risposta fuori trattamento mediante trattamento finito
Somministrazione	Orale, una volta al giorno	Sottocute, una volta alla settimana
Durata trattamento	Lungo termine	Finita (48 settimane)
Trattamento guidato dalla risposta	Criteri per sospendere la terapia a lungo termine prima della perdita di HBsAg (vedi Quando è possibile interrompere la terapia con NUC)	Criteri di sospensione dopo 12-24 settimane (vedi Quando deve essere somministrata la terapia con Peg-IFN?)
Effetti collaterali	Molto pochi	Moderati/elevati
Controindicazioni	Molto poche (es, ETV in gravidanza)	Numerose
Livelli soppressione virale	Elevati	Da bassi a elevati, dipende dal profilo del paziente
Tassi sieroconversione HBeAg/anti-HBe	Inizialmente bassi, moderati durante il trattamento a lungo termine	Da bassi a elevati, dipende dal profilo del paziente
Perdita HBsAg	Molto bassa	Bassa, più elevata rispetto ai NUC
Rischio di resistenza virale	Molto bassa	Assente

ETV, entecavir. TDF, tenofovir. TAF, tenofovir alafenamide. HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B. NUC, analoghi nucleos(t)idici. Peg-IFN, interferone peghilato.



Figura 2

Algoritmo per la sospensione dei NUC in pazienti HBsAg negativi o positivi

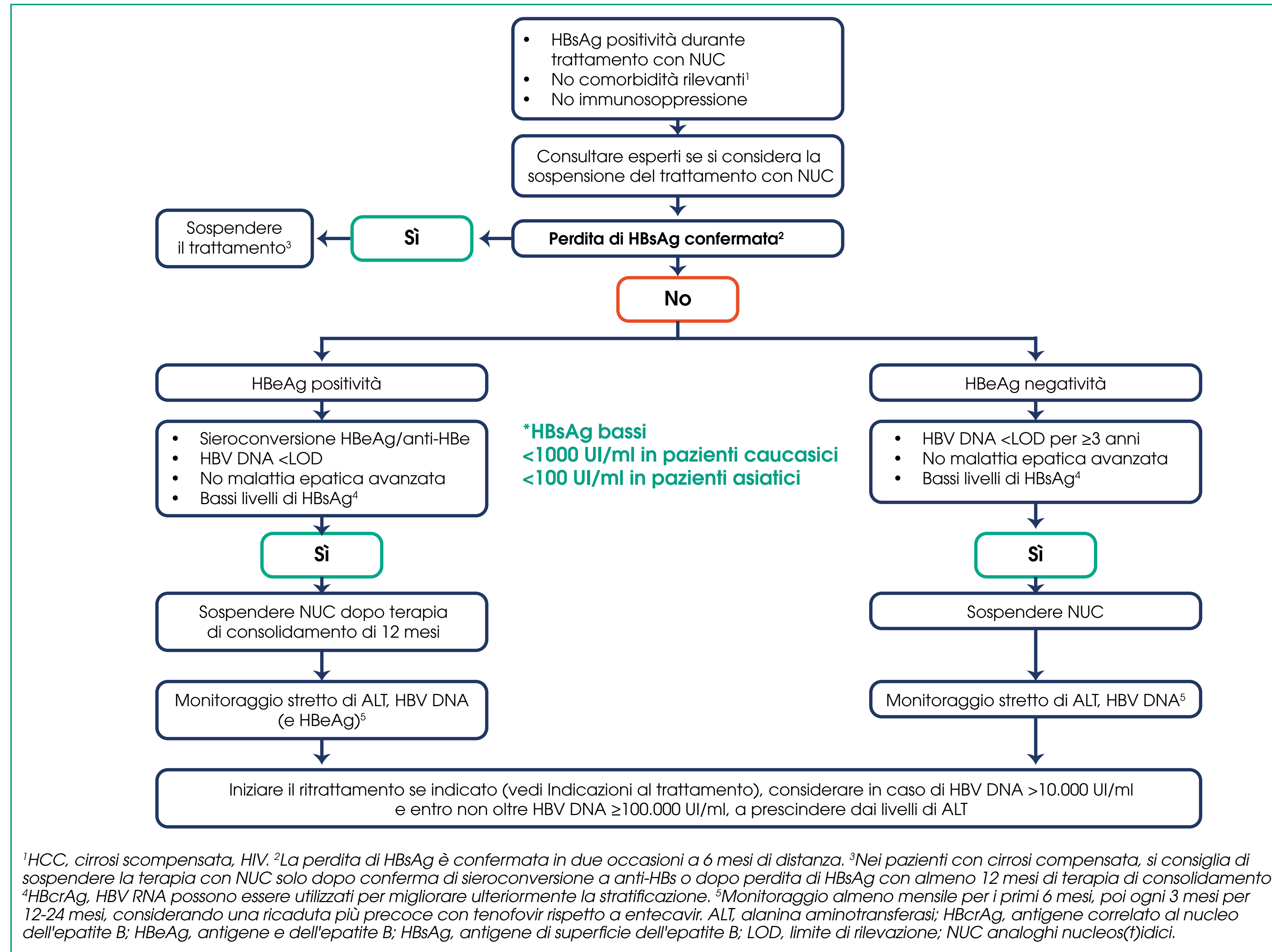




Figura 1

Disegno dello studio MYR301

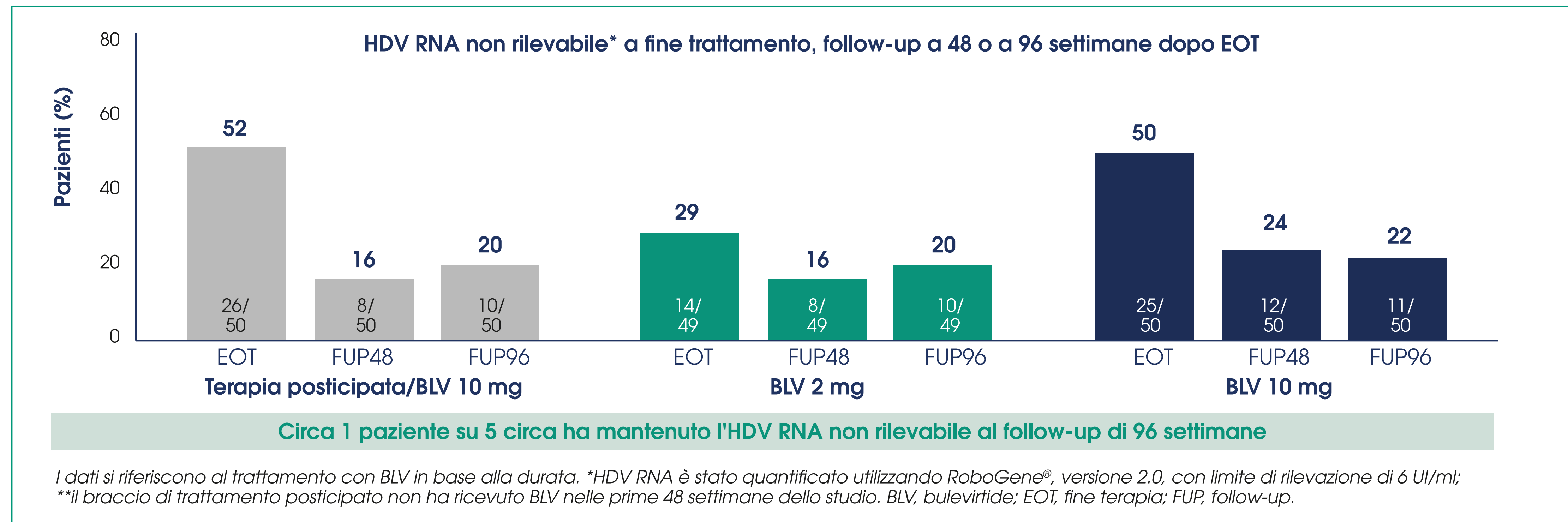


Wedemeyer H et al, NEJM 2023;389:22-32; Wedemeyer H et al, EASL 2023, Lampertico P et al, EASL 2024



Figura 2

Percentuale di pazienti con risposta virologica completa (HDV RNA= TND) alla fine della terapia (EOT) e nelle 96 settimane dopo sospensione di terapia



Wedemeyer H and Aleman S, et al. EASL 2025. Oral LBO-004



Figura 3

Percentuale di pazienti con risposta virologica, biochimica e combinata alla fine della terapia (EOT) e nelle 96 settimane dopo sospensione di terapia

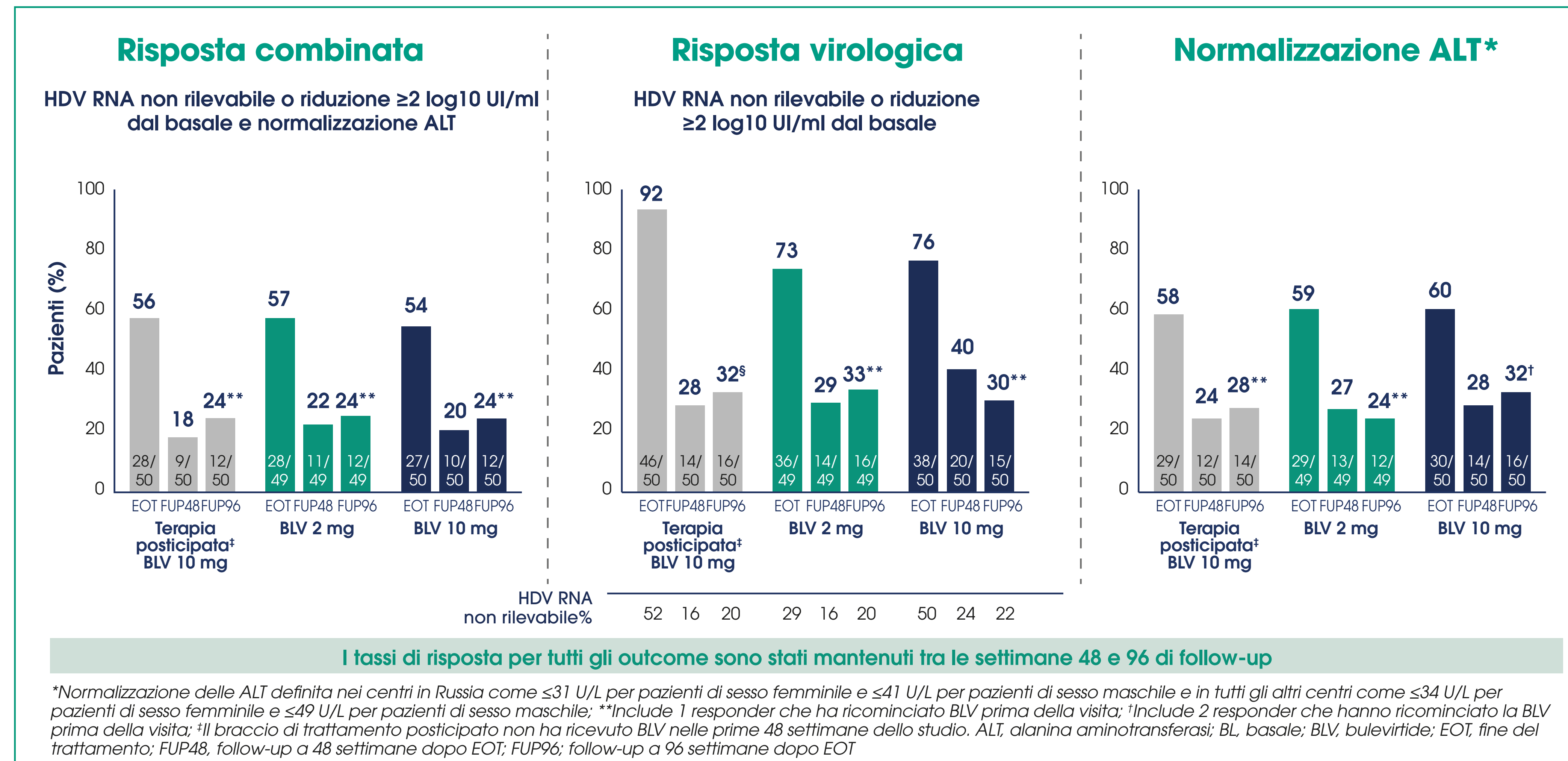




Figura 4

Tassi di risposta virologica completa (HDV RNA=TND) a EOT e durante il FUP (A). Predittori di risposta virologica completa sostenuta dopo sospensione di terapia in pazienti trattati con BLV 2 o 10 mg/die (B)

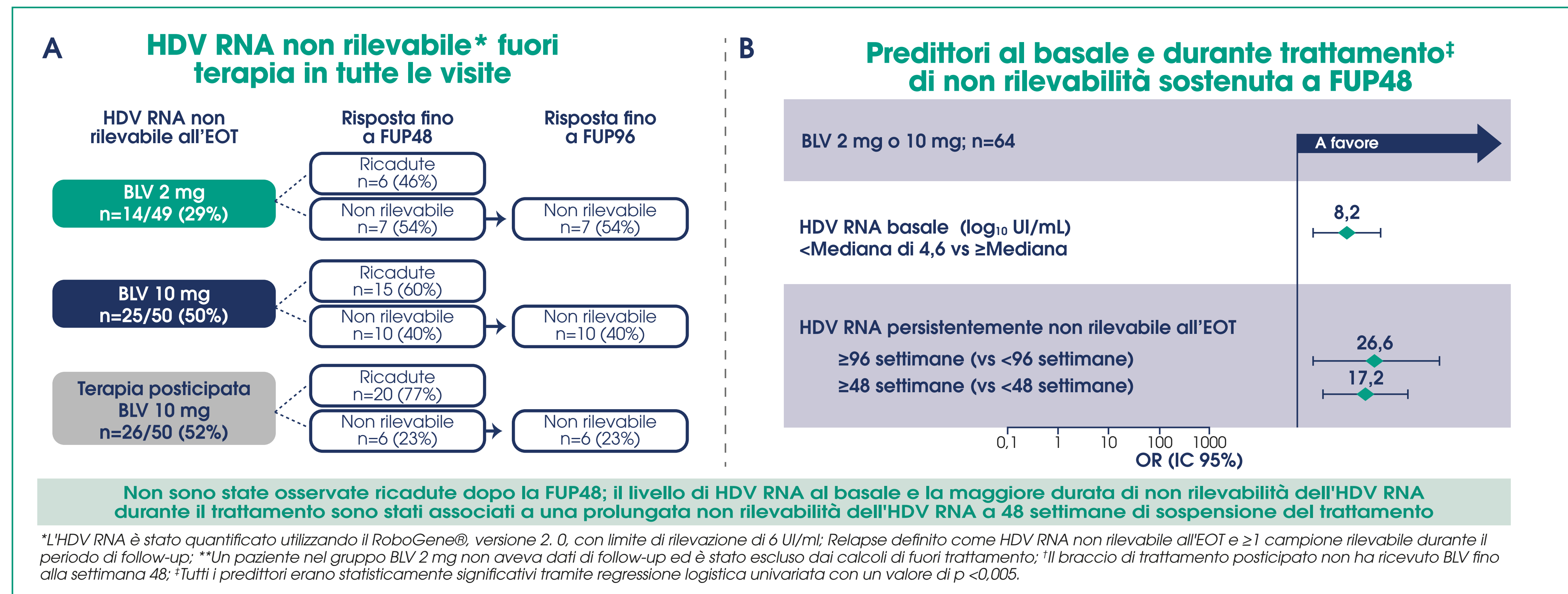




Figura 5

Correlazione tra durata di risposta virologica completa durante la terapia e probabilità di avere una risposta virologica completa sostenuta dopo sospensione di terapia (A).

Distribuzione temporale dei relapse virologici dopo sospensione di terapia (A)

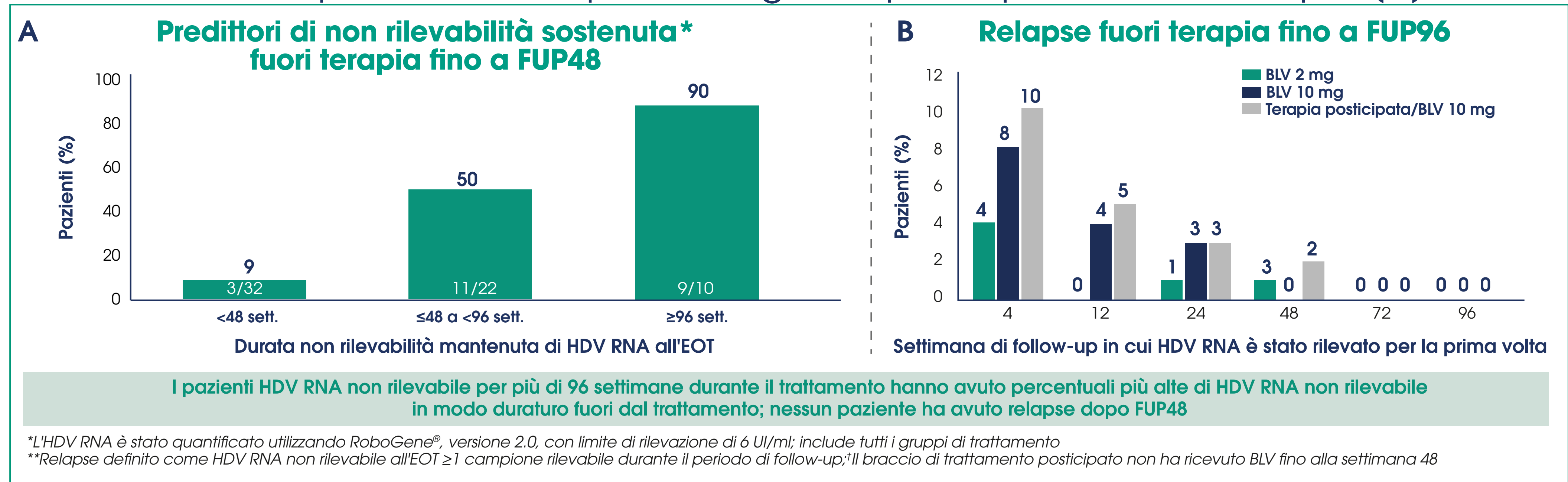




Tabella 1

Caratteristiche demografiche, cliniche e virologiche dei pazienti all'inizio della terapia con BLV nello studio multicentrico prospettico italiano D SHIELD

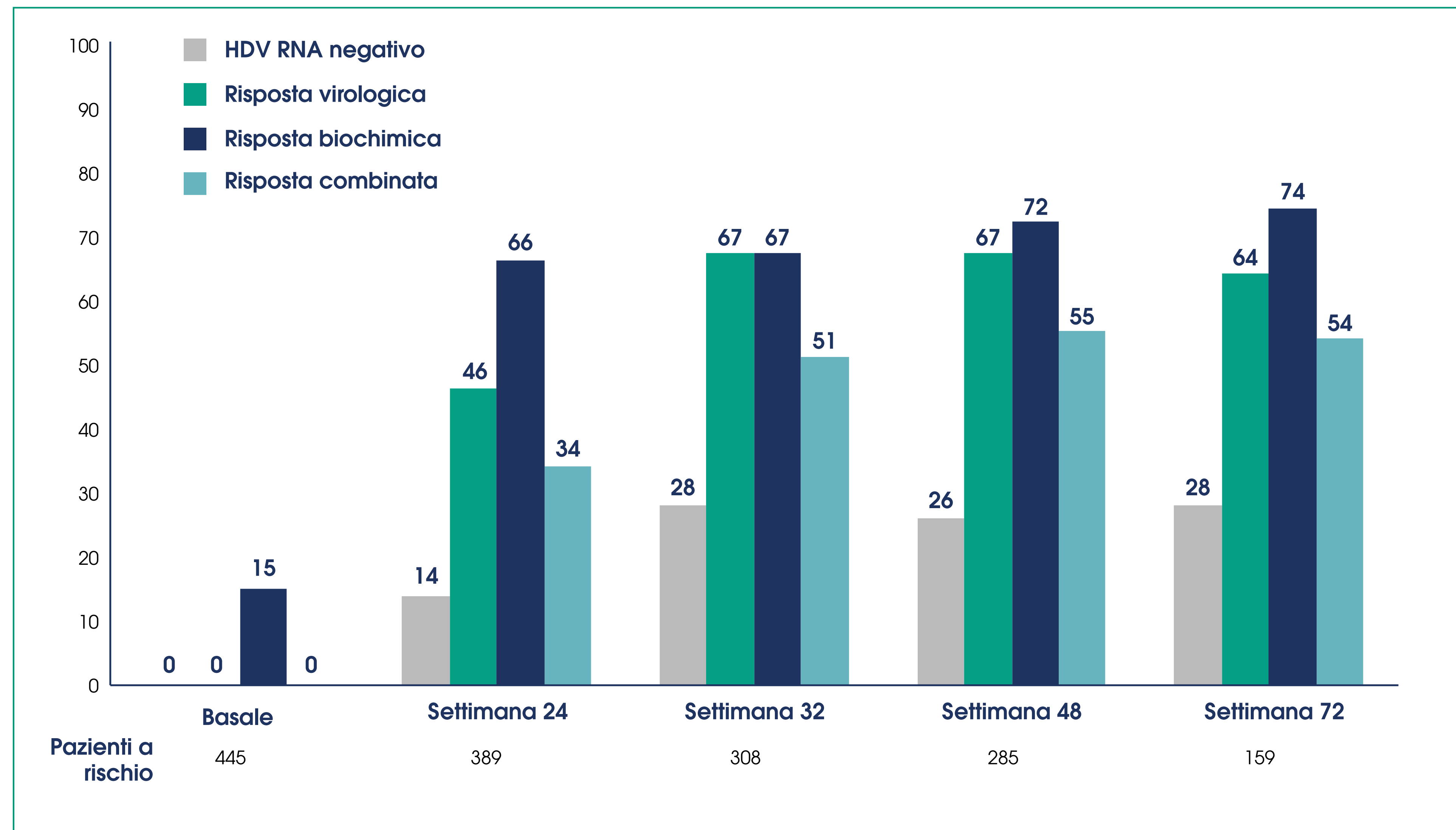
Caratteristiche basali	Totale (n=445)
Età, anni	54 (24-82)
Uomini	239 (54%)
Origine europea	424 (95%)
Genotipo HDV 1*	234 (99%)
Cirrosi	330 (74%)
BMI, Kg/m ²	24 (17-44)
CPT score A°	310 (95%)
Diametro milza, cm	13 (7-31)
Varici gastroesofagee®	114 (38%)
Ascite	33 (10%)
HCC#	31 (10%)
Pregressa terapia con IFN	154 (35%)
Terapia con NUC [‡]	426 (95%)
LSM, kPa [^]	13,1 (3,3-68,1)
Bilirubina, mg/dl	0,8 (0,2-4,4)
AST, U/l	66 (7-873)
ALT, U/l	75 (12-1,074)
GGT, U/l	52 (11-707)
Albumina, g/dl	4,0 (2,1-5,6)
Creatinina, mg/dl	0,8 (0,4-2,2)
PLT, 10 ³ /mm ³	121 (17-379)
Acidi biliari, µmol/l	10 (1-306)
qHBsAg, Log IU/ml	3,7 (0,2-5,2)
HBeAg negativo ^{^^}	374 (91%)

*Disponibile in 236 (53%) pazienti; °dei pazienti con cirrosi; §CPT A6 in 74 (23%); @disponibile in 301 (91%) pazienti; 52 (34%) sotto profilassi del sanguinamento; # HCC attivo in 19 (61%); ‡163 (38%) TDF, 213 (50%) ETV; 44 (10%) TAF; ^ disponibile in 409 (92%) pazienti; ^^ disponibile in 406 (91%) pazienti. I valori sono espressi come numero (percentuale) o mediana (range)
HDV, virus dell'epatite Delta; BMI, indice di massa corporea; CPT, Child Pugh score; HCC; epatocarcinoma; IFN, interferone; NUC, analogo nucleos(t)idico; LSM, misura stiffness epatica; AST, aspartato aminotransferasi; ALT alanina aminotransferasi; gGT, gamma glutamil transferasi; PLT, piastrine, qHBsAg, antigene di superficie del virus dell'epatite B quantitativo; HBeAg, antigene e del virus dell'epatite B; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide



Figura 1

Tassi di risposte virologica, biochimica e combinata e di HDV RNA negatività durante la monoterapia con BLV 2 mg/die nello studio multicentrico prospettico italiano D SHIELD



xxxxxx



Tabella 2

Risposte virologiche, biochimiche, combinate e tassi di HDV RNA negatività durante la monoterapia con BLV in pazienti con o senza cirrosi nello studio multicentrico prospettico italiano D SHIELD

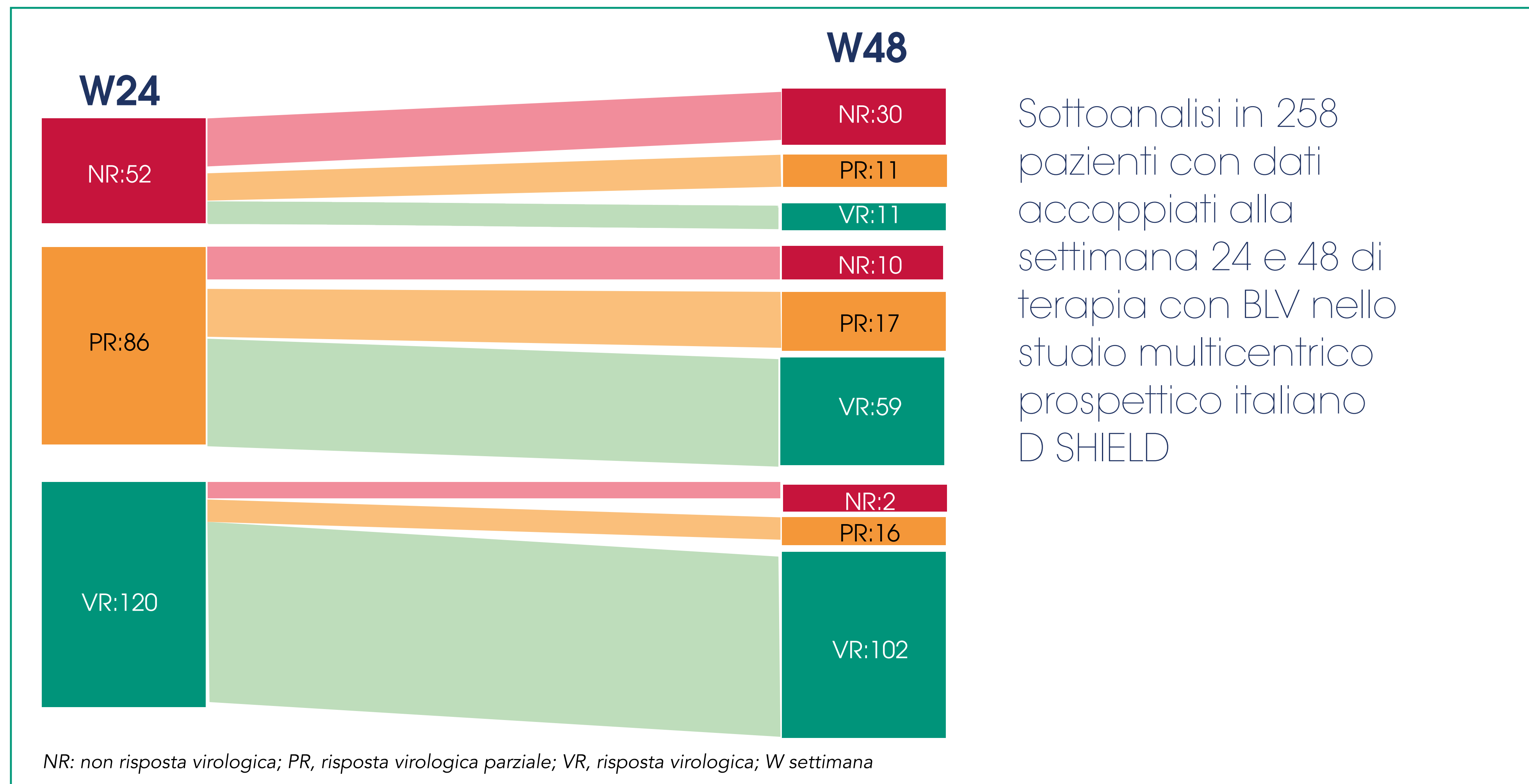
Risposte	n° pz	Pazienti con cirrosi	n° pz	Pazienti senza cirrosi	p value
Virologica					
Settimana 24	281	132 (47%)	93	42 (45%)	0,81
Settimana 32	220	153 (70%)	69	40 (58%)	0,08
Settimana 48	206	139 (68%)	63	42 (67%)	0,13
Settimana 72	138	91 (66%)	17	8 (47%)	0,20
Biochimica					
Settimana 24	291	185 (64%)	98	70 (71%)	0,06
Settimana 32	248	164 (66%)	73	50 (70%)	0,77
Settimana 48	215	160 (74%)	70	45 (64%)	0,13
Settimana 72	140	103 (74%)	19	15 (79%)	0,78
Combinata					
Settimana 24	281	95 (34%)	93	31 (33%)	1,00
Settimana 32	220	116 (53%)	67	31 (46%)	0,40
Settimana 48	206	120 (58%)	73	29 (40%)	0,009
Settimana 72	138	77 (56%)	17	6 (35%)	0,13
HDV RNA negativo					
Settimana 24	281	42 (15%)	93	12 (13%)	0,73
Settimana 32	220	60 (27%)	69	20 (29%)	0,76
Settimana 48	206	56 (27%)	63	15 (24%)	0,63
Settimana 72	138	41 (30%)	17	3 (18%)	0,40

Risposta virologica: riduzione ≥ 2 log rispetto al basale in HDV RNA TND o raggiungimento di HDV RNA negativo; risposta biochimica: ALT < 40 U/L; risposta combinata: risposta virologica e biochimica; HDV RNA negativo: TND/ $< LOD$ / $< LOQ$. ALT, alanina aminotransferasi; TND, target non rilevato; LOD, limite inferiore di detezione; LOQ, limite inferiore di quantificazione



Figura 2

Progressione nel tempo dei pazienti con risposta virologica parziale (PR) e non risposta virologica (NR)

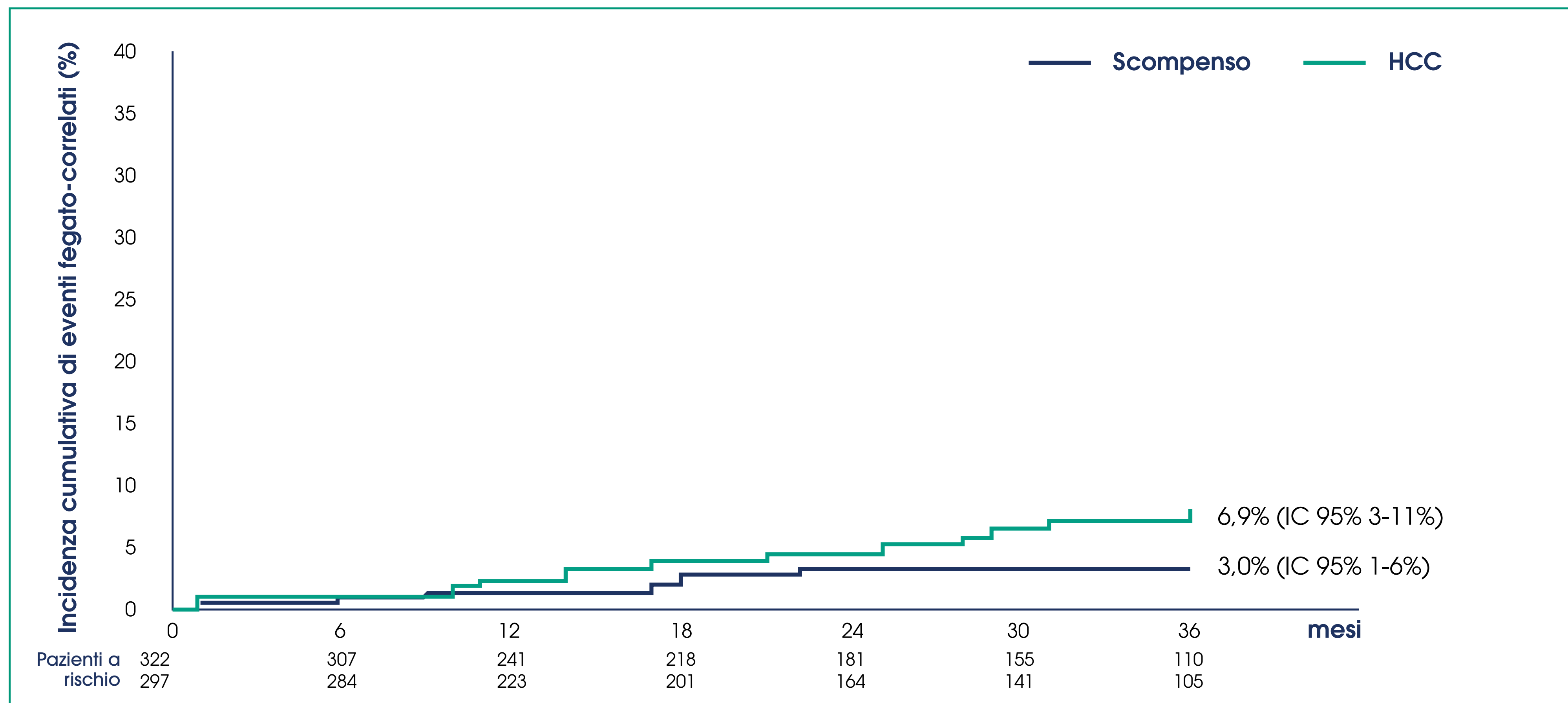


XXXXXX



Figura 3

Tassi di incidenza cumulativa di HCC e scompenso a 3 anni in 344 pazienti arruolati nello studio retrospettivo multicentrico europeo SAVE D



XXXXXX



Figura 1

Storia per tappe di HCV

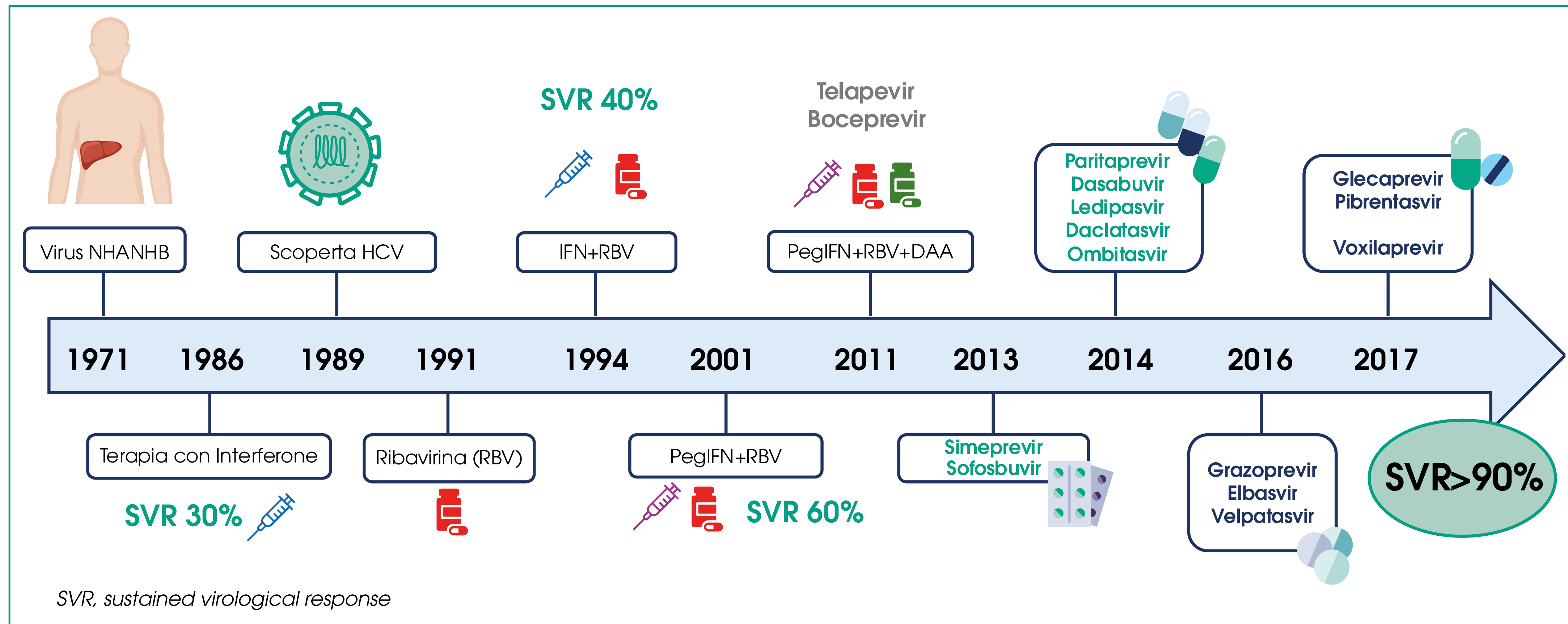




Figura 2
Prevalenza HCV nel mondo

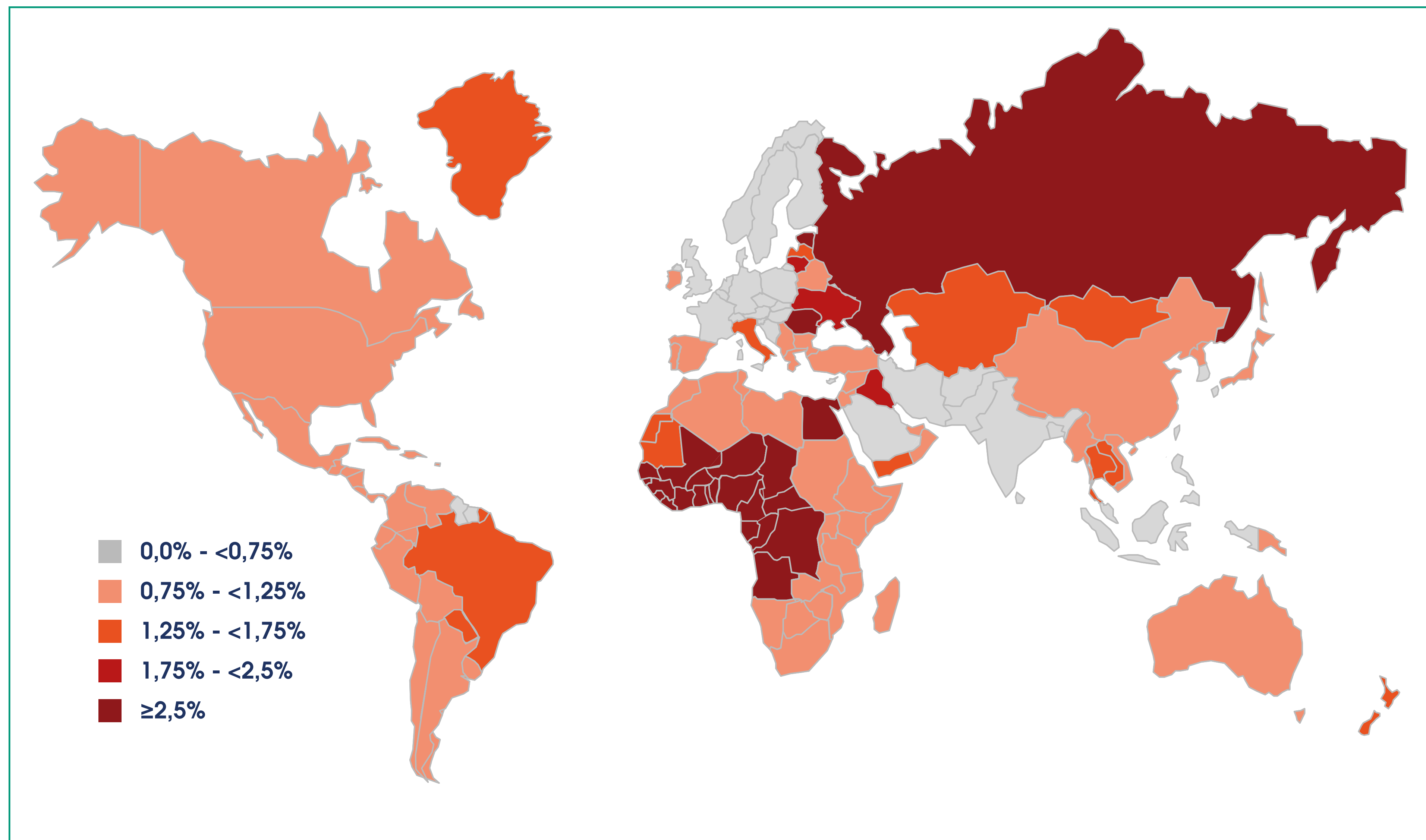
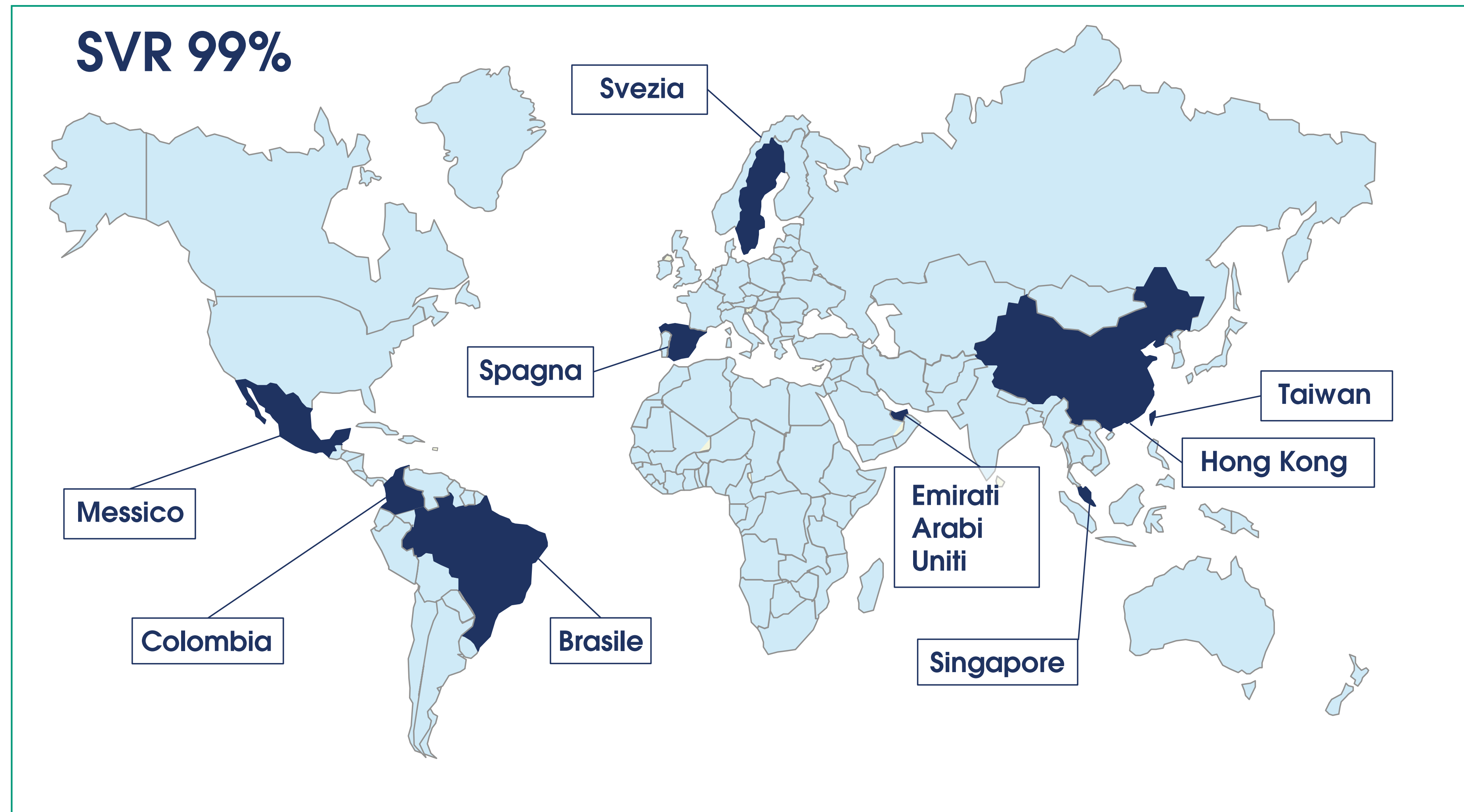




Figura 3
SOF/VEL per 12 settimane in real-world



Aleman S, et al. J Hepatol 2025;82:S856



Figura 4
Flusso emersione sommerso

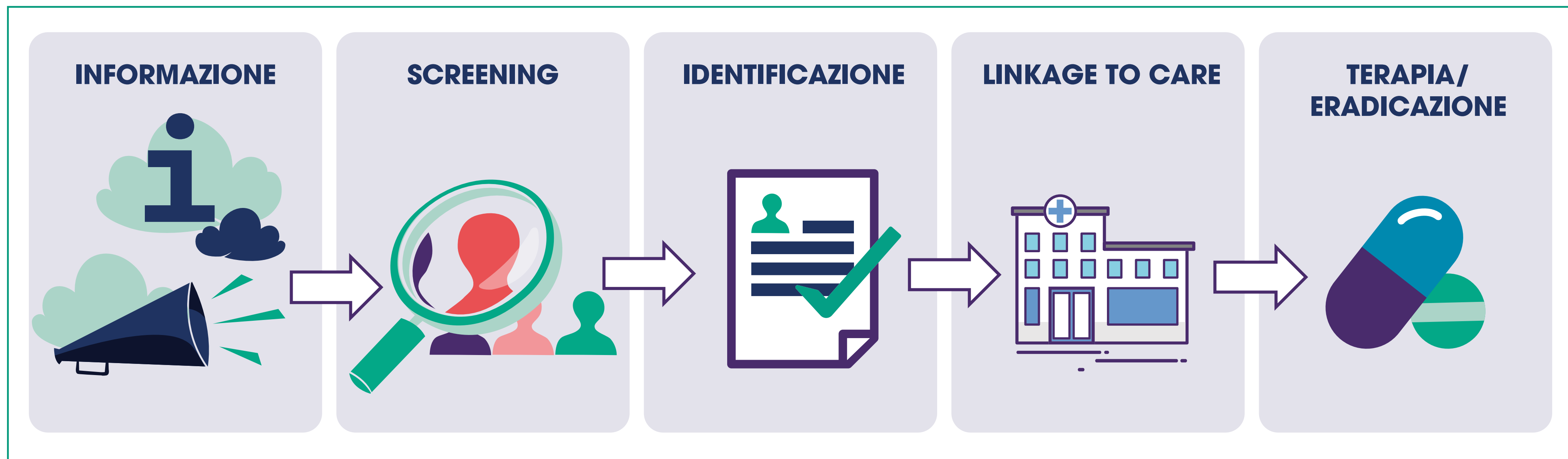
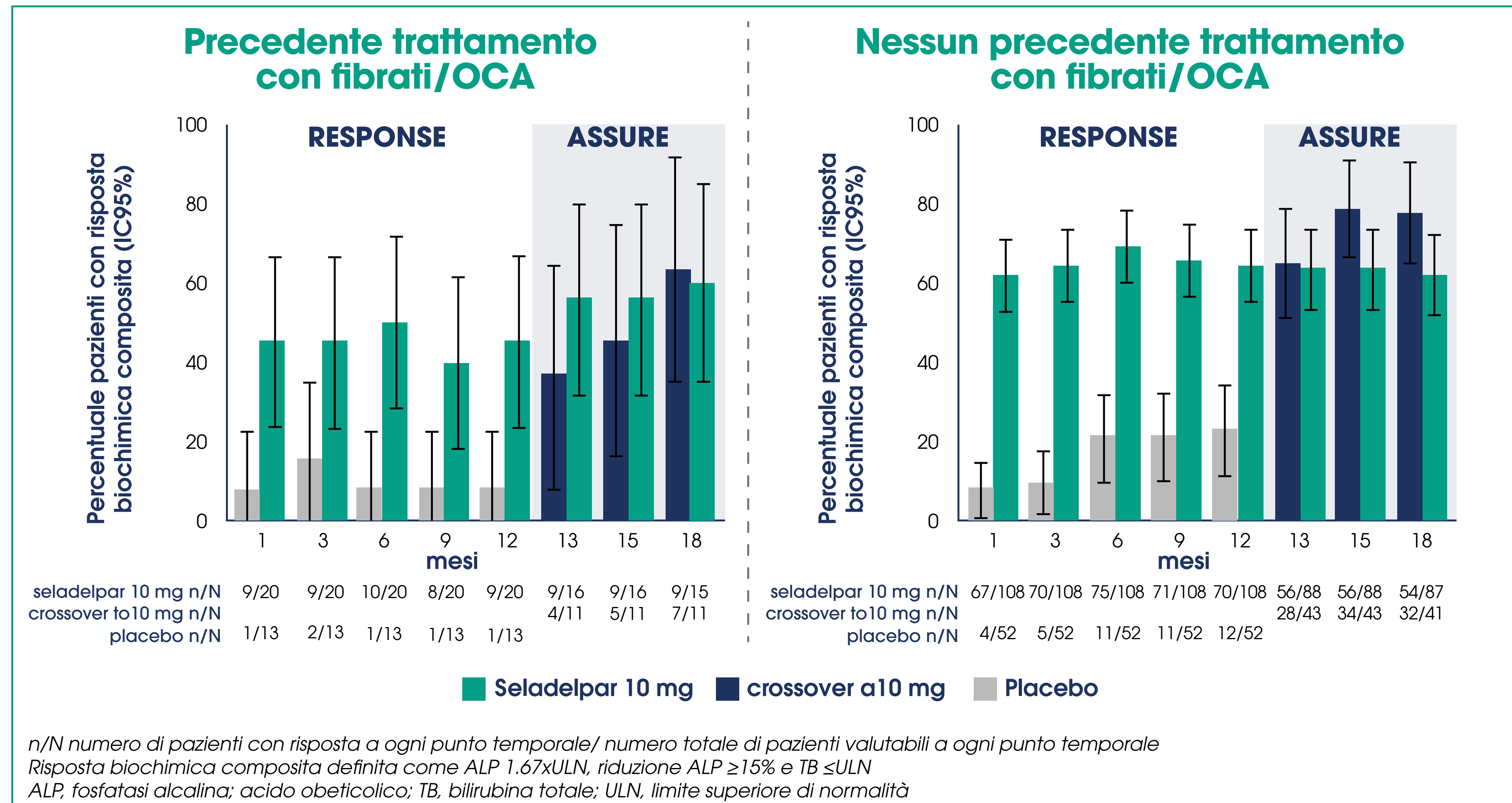




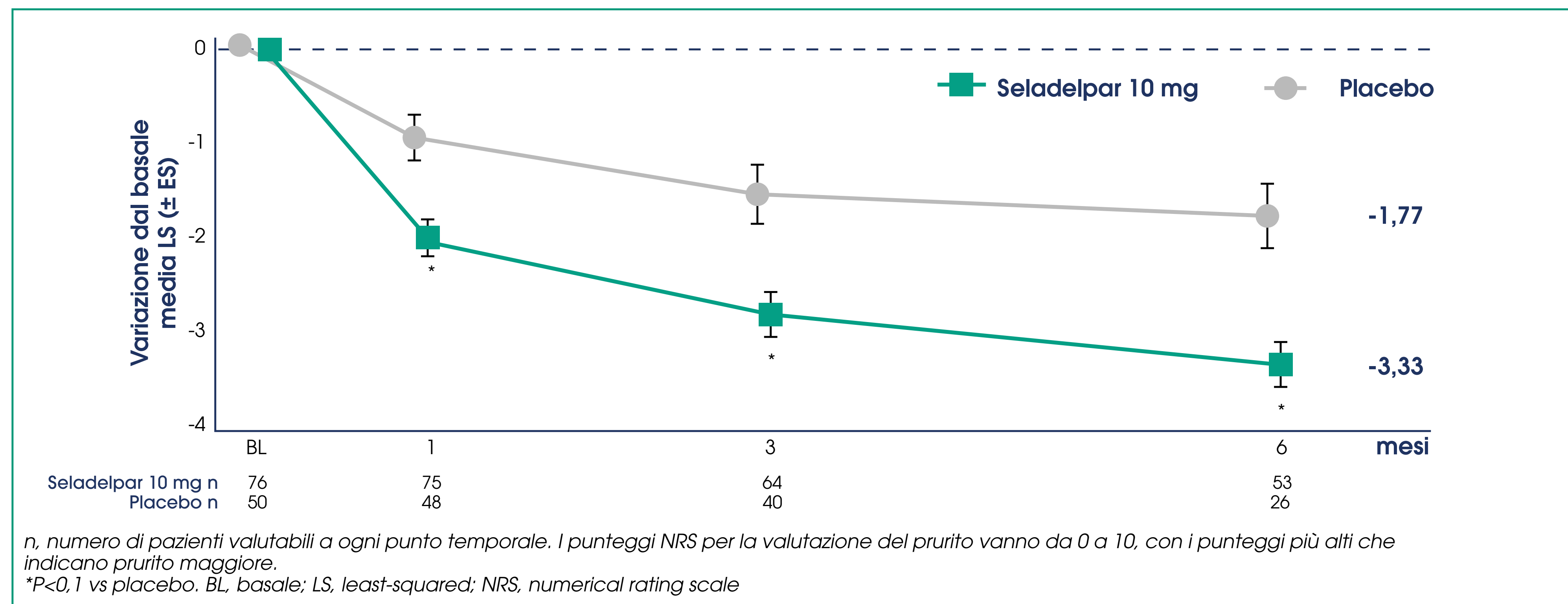
Figura 1
Risposta biochimica composita in base
a precedenti trattamenti



Villamil A, et al. J Hepatol 2025;82(S1):S309



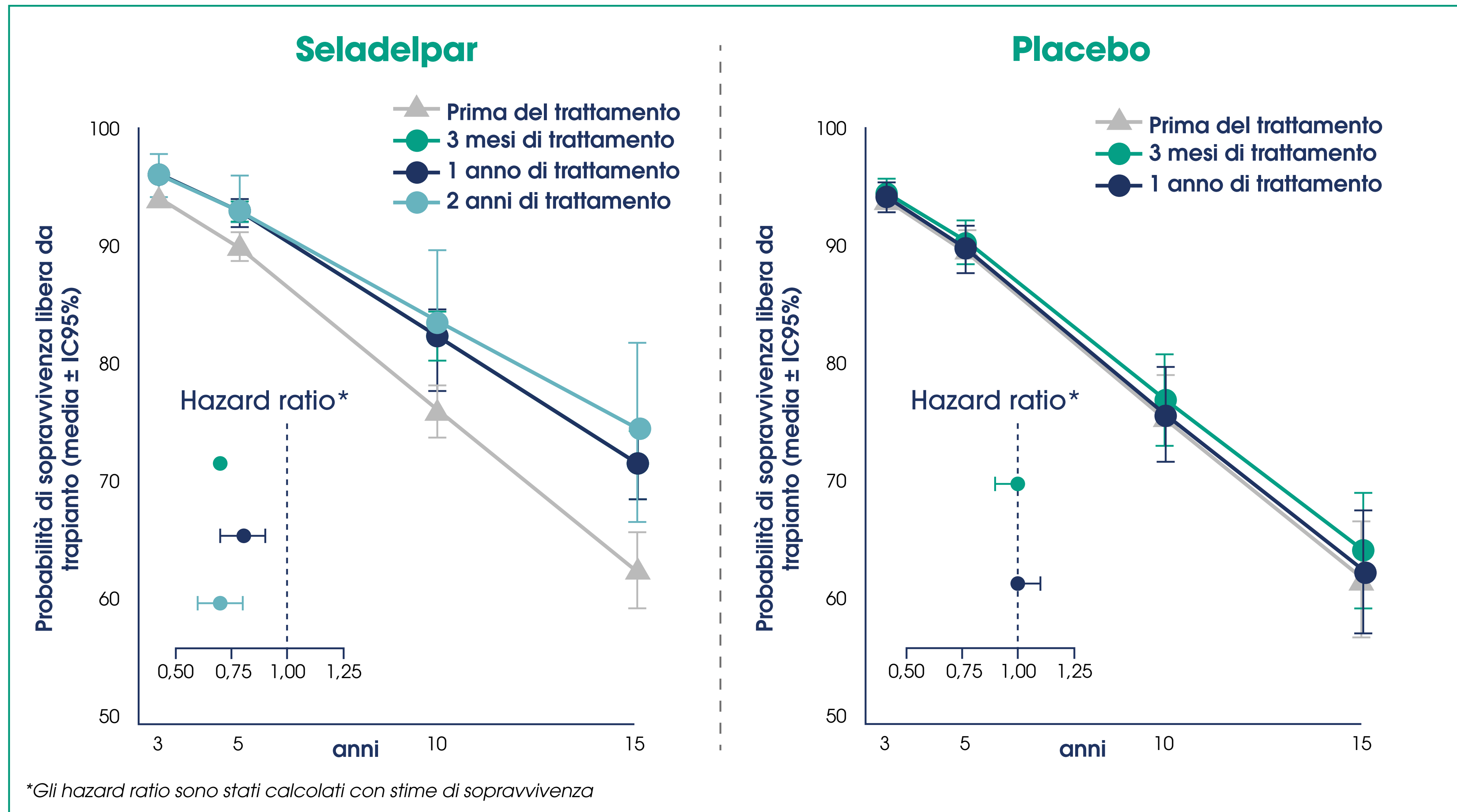
Figura 2
Modifiche nel prurito valutato con NRS



Jones DE, et al. J Hepatol 2025;82(S1):S315



Figura 3
Stima della sopravvivenza libera da trapianto



Hensen BE, et al. J Hepatol 2025;82(S1):S312