

Trapianto di fegato per co-infezione HDV/HBV in Italia: un'analisi intention-to-treat dei risultati a lungo termine

Roberta Angelico, Silvia Trapani, Mirea Berardinelli, Tommaso Maria Manzia, Ilaria Lenci, Paolo Grossi, Andrea Ricci, Patrizia Burra, Enzo Andorno, Salvatore Agnes, Sherrie Bhoori, Umberto Bacarani, Luca S. Belli, Paola Carrai, Lucio Caccamo, Amedeo Carraro, Matteo Cescon, Michele Colledan, Umberto Cillo, Luciano De Carlis, Nicola De Maria, Paolo De Simone, Fabrizio di Benedetto, Maria Francesca Donato, Giuseppe Maria Ettore, Flaminia Ferri, Alfonso Galeota Lanza, Davide Ghinolfi, Antonio Grieco, Salvatore Gruttadauria, Simona Marengo, Silvia Martini, Vincenzo Mazzaferro, Adriano Pellicelli, Domenico Pinelli, Maria Rendina, Mario Rizzetto, Renato Romagnoli, Massimo Rossi, Francesco Paolo Russo, Laura Schiada, Francesco Tandoi, Pierluigi Toniutto, Laura Turco, Giovanni Vennarecci, Mauro Viganò, Marco Vivarelli, Giuseppe Tisone, Giuseppe Feltrin, Alessandra Nardi, Mario Angelico

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Unità Trapianti HPB, Università di Roma Tor Vergata, Roma.

Pervenuto il 9 marzo 2026.

Riassunto. I pazienti con malattia epatica terminale correlata a HDV/HBV candidati al trapianto di fegato (LT) sono tradizionalmente considerati una popolazione peculiare, i cui risultati dopo il trapianto rimangono oggetto di dibattito. È stata condotta un'analisi intention-to-treat (ITT) dei risultati a lungo termine per i pazienti co-infettati HDV/HBV iscritti in lista d'attesa per TF in Italia tra il 2011 e il 2020, confrontandoli con i candidati monoinfettati da HBV. Su 1.731 candidati infetti da HBV, 1.237 (71,5%) presentavano monoinfezione da HBV e 494 (28,5%) co-infezione HDV/HBV. Al momento dell'inserimento in lista, i pazienti co-infettati erano significativamente più giovani, iscritti principalmente per cirrosi scompensata, e mostravano una minore prevalenza di epatocarcinoma (HCC: 26% vs 65,8%, $P < 0,0001$). I pazienti co-infettati HDV/HBV hanno mostrato un tasso di sopravvivenza ITT a 5 anni superiore (83,2% vs 71,6%, $P < 0,0001$). L'analisi multivariata ha identificato la presenza di HCC, l'età avanzata e punteggi MELD-Na elevati come fattori di rischio significativi per la mortalità. Le recidive virali post-trapianto per HBV e HDV sono state rispettivamente dell'1,1% e dello 0,2%. In conclusione, i pazienti co-infettati HDV/HBV in Italia mostrano esiti più favorevoli rispetto ai monoinfettati da HBV, sia prima che dopo il trapianto. Questi eccellenti risultati suggeriscono che i riceventi co-infettati non rappresentano una popolazione ad alto rischio e potrebbero beneficiare di strategie di profilassi antivirale semplificate a lungo termine.

Parole chiave: virus dell'epatite D, virus dell'epatite B, trapianto di fegato, profilassi virale, risultati a lungo termine, Italia.

Liver transplantation for HDV/HBV coinfection in Italy: an intention-to-treat analysis of long-term outcomes

Summary. Patients with HDV/HBV-related end-stage liver disease who are candidates for liver transplantation (LT) have traditionally been regarded as a special population, though their outcomes remain a subject of debate. An intention-to-treat (ITT) analysis of long-term outcomes for HDV/HBV-coinfecting patients waitlisted for LT in Italy between 2011 and 2020 was performed and compared to HBV-monoinfect-

ed candidates. Out of 1,731 HBV-infected candidates, 1,237 (71.5%) had HBV-monoinfection and 494 (28.5%) had HDV/HBV-coinfection. At the time of listing, HDV/HBV-coinfecting patients were significantly younger, listed primarily for decompensated cirrhosis, and showed a lower prevalence of hepatocellular carcinoma (HCC: 26% vs 65.8%, $P < 0.0001$) compared to HBV-monoinfecting patients. HDV/HBV-coinfecting patients demonstrated a superior 5-year ITT survival rate (83.2% vs 71.6%, $P < 0.0001$). Multivariable analysis identified HCC presence, advanced age, and high MELD-Na scores as significant mortality risk factors. Post-LT viral recurrences for HBV and HDV were 1.1% and 0.2%, respectively. In conclusion, HDV/HBV-coinfecting patients in Italy showed more favorable outcomes than HBV-monoinfecting patients, both before and after LT. These excellent results suggest that HDV/HBV-coinfecting recipients do not represent a high-risk population and could benefit from simplified long-term antiviral prophylactic strategies.

Key words: hepatitis D virus, hepatitis B virus, liver transplantation, viral prophylaxis, long-term outcomes, Italy.

Introduzione

L'infezione da virus dell'epatite D (HDV) è considerata la forma più grave di epatite virale cronica¹. L'HDV è un virus a RNA difettivo dipendente dal ciclo vitale del virus dell'epatite B (HBV), richiedendo l'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg) per la replicazione e trasmissione. Nonostante la diffusione vaccinale anti-HBV, l'impatto dell'HDV resta elevato a causa dei flussi migratori da aree endemiche e dell'emergere di nuovi genotipi². Da una prospettiva clinica, la coinfezione HDV/HBV è associata a una rapida progressione della malattia verso la cirrosi, lo scompenso epatico e il carcinoma epatocellulare (HCC). Nonostante i notevoli progressi dei trattamenti antivirali contro l'infezione da HBV e i primi risultati promettenti di nuovi farmaci contro l'HDV, il LT rappresenta attualmente

l'unica opzione terapeutica disponibile per i pazienti coinfezti HDV/HBV. Tuttavia, rimangono diverse questioni aperte clinicamente rilevanti, come la probabilità di sopravvivenza a lungo termine post-trapianto, il rischio di recidive virali e di HCC, e la profilassi antivirale più appropriata. Lo studio del registro italiano sull'evoluzione delle indicazioni per il LT (ECALITA) ha mostrato che la cirrosi correlata all'HBV rappresentava l'indicazione primaria per il LT nel 23,5% dei pazienti e, tra questi, il 25% presentava coinfezione da HDV^{3,4}. Pertanto, la coorte italiana di pazienti trapiantati coinfezti HDV/HBV rappresenta probabilmente la più grande coorte disponibile ad oggi. Nel presente studio, abbiamo mirato ad analizzare gli esiti dei pazienti in lista d'attesa per LT in Italia a causa di malattia epatica terminale correlata a HDV/HBV e a indagare le strategie adottate per prevenire la recidiva della malattia.

Metodi

Disegno dello studio

Studio di coorte osservazionale nazionale che confronta candidati al LT con co-infezione HDV/HBV rispetto a monoinfezti HBV, inseriti in lista d'attesa (WL) in Italia (2011-2020). L'analisi segue un approccio intention-to-treat (ITT) per valutare gli esiti dall'iscrizione al follow-up post-trapianto⁵.

Popolazione e fonte dati

Inclusi pazienti adulti (≥ 18 anni) iscritti per LT singolo da donatore deceduto. Esclusi casi di insufficienza epatica acuta, trapianti combinati, da vivente e pazienti HIV+ o con stato virologico incompleto. I dati provengono dal Sistema Informativo Trapianti (SIT) del Centro Nazionale Trapianti (CNT), con monitoraggio costante della qualità delle segnalazioni dei centri italiani³.

Variabili e analisi statistica

La gravità della malattia è stata valutata tramite il punteggio Model for End-stage Liver Disease-Na (MELD-Na) all'iscrizione. La presenza di HCC è stata definita secondo criteri clinici e radiologici vigenti. La profilassi post-LT prevedeva analoghi nucleosidici/nucleotidici (NA) e immunoglobuline anti-HBsAg (HBIG). Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile (Interquartile Range, IQR). La sopravvivenza è stata stimata con metodo Kaplan-Meier e test log-rank. Probabilità di LT e drop-out sono stati analizzati tramite modelli di rischi competitivi. Significatività fissata a $P < 0,05$.

Risultati

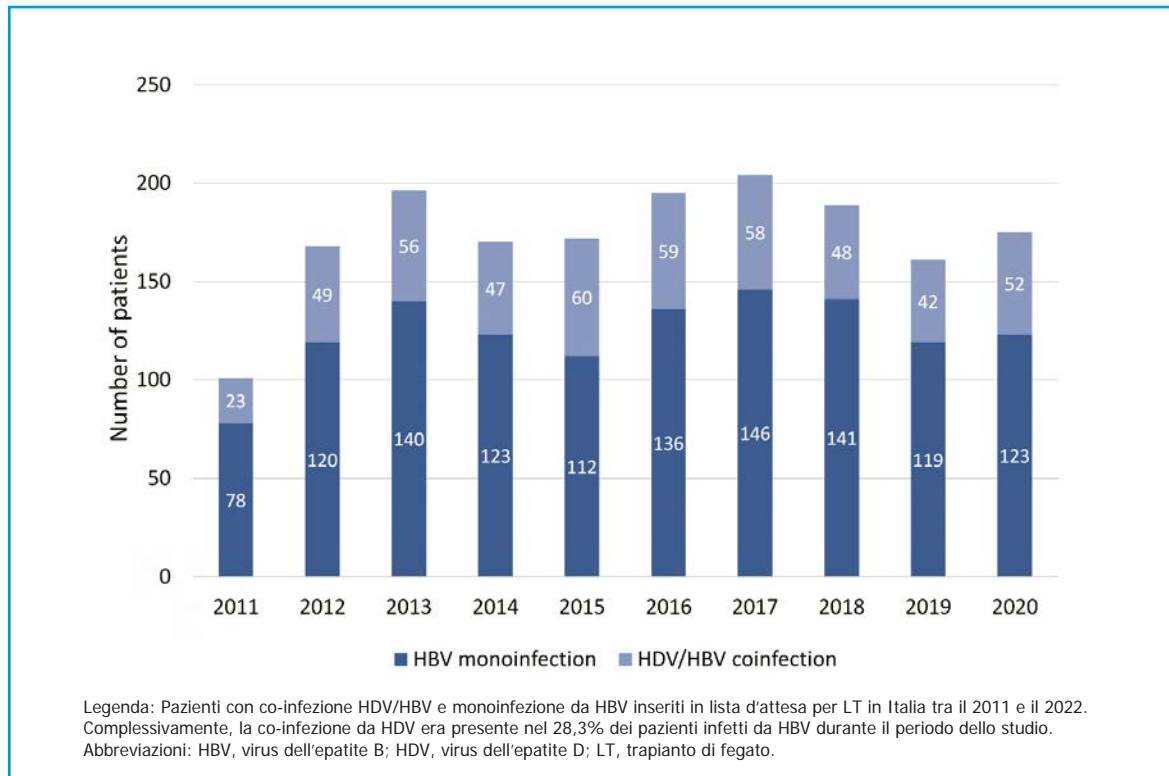
Caratteristiche dei pazienti in lista d'attesa per LT con co-infezione HDV/HBV o monoinfezione da HBV

Su 1.731 pazienti infetti da HBV inseriti in lista per LT, 1.237 (71,5%) presentavano monoinfezione da HBV e 494 (28,5%) co-infezione HDV/HBV. Il numero di pazienti HDV/HBV inseriti in lista per anno è rimasto stabile [mediana=52, (IQR: 49-60)], come descritto nella figura 1. Al momento dell'inserimento, i pazienti HDV/HBV erano significativamente più giovani [età mediana=53 anni (IQR: 46-58)] rispetto ai monoinfezti [mediana=57 anni (IQR: 52-62); $P < 0,0001$], con il 38,3% di età inferiore ai 50 anni. I pazienti co-infezti erano più spesso di sesso femminile (36,6% vs 13,7%; $P < 0,0001$). I candidati non nati in Italia rappresentavano il 38,5% del gruppo HDV/HBV rispetto al 19,2% del gruppo monoinfezti ($P < 0,0001$). La co-infezione da HCV era meno frequente nel gruppo HDV/HBV rispetto ai monoinfezti [11,7% vs 18,4%; $P = 0,0007$]. La presenza di HCC all'inserimento in lista era inferiore tra i pazienti HDV/HBV rispetto ai monoinfezti [26,7% vs 65,8%, $P < 0,0001$]. I pazienti HDV/HBV con HCC presentavano punteggi Model for End-stage Liver Disease-Na (MELD-Na) più alti dei monoinfezti con HCC [mediana: 14 vs 11; $P < 0,0001$], mentre non vi erano differenze tra i pazienti senza HCC. Le caratteristiche dell'HCC erano simili tra i due gruppi (tabella I).

Probabilità di sottoporsi a LT o drop-out dalla lista d'attesa

Complessivamente, 446 (90,3%) pazienti HDV/HBV e 1.057 (85,4%) monoinfezti sono stati sottoposti a LT da donatore deceduto, con tempi mediani di 90 e 107 giorni. Tra i pazienti HDV/HBV, 44 (8,9%) sono usciti dalla lista (drop-out) dopo una mediana di 154 giorni; questi includevano 32 decessi (6,5%) e 12 pazienti (2,4%) diventati troppo gravi per il trapianto. Tra i monoinfezti, 162 pazienti (13,1%) hanno effettuato il drop-out, di cui 78 (6,3%) per decesso e 84 (6,8%) per deterioramento clinico. All'estrazione dei dati, 4 pazienti HDV/HBV (0,8%) e 18 monoinfezti (1,4%) erano ancora in lista. Le analisi univariate hanno mostrato che i pazienti HDV/HBV avevano una maggiore probabilità ($P = 0,0139$) di essere trapiantati rispetto ai monoinfezti (figura 2A), differenza confermata dall'analisi multivariata (tabella 2). A 6 mesi e 1 anno dall'inserimento in lista, i pazienti HDV/HBV avevano una probabilità di trapianto del 67,6% e 80,4% rispettivamente, mentre per i monoinfezti era del 62,1% e 74,9% ($p = 0,0139$). La regressione multivariata di

Figura 1. Pazienti con co-infezione HDV/HBV o monoinfezione da HBV inseriti in lista d'attesa per trapianto di fegato (LT) in Italia tra il 2011 e il 2020.



Cox ha mostrato che MELD-Na, gruppo sanguigno ABO e co-infezione HDV/HBV erano gli unici predittori significativi del trapianto. I pazienti HDV/HBV con MELD-Na ≥ 25 avevano una maggiore probabilità di trapianto rispetto ai monoinfettati, indipendentemente dall'epatocarcinoma (Hepatocellular carcinoma, HCC), mentre la probabilità era inferiore per MELD-Na ≤ 15 . In entrambe le coorti, la probabilità di trapianto era ridotta di circa il 25% nei pazienti con gruppo sanguigno O o B rispetto al gruppo A. La probabilità cumulativa di drop-out era significativamente inferiore nei pazienti HDV/HBV rispetto ai monoinfettati ($P=0,0262$). I pazienti con HCC presentavano il rischio più elevato di drop-out ($HR=1,71$), a prescindere dallo stato HDV.

Risultati dopo il trapianto

Caratteristiche del donatore e del trapianto

Le caratteristiche erano simili tra i due gruppi, fatta eccezione per il BMI (leggermente più basso nel gruppo HDV/HBV) e per la positività all'HBsAg. Infatti, 28 (2,7%) riceventi monoinfettati da HBV hanno ricevuto un organo da un donatore HBsAg-positivo, rispetto a solo un (0,2%) paziente co-infettato ($P=0,0001$).

Sopravvivenza dell'organo post-trapianto

Nella coorte HDV/HBV, 38 (8,5%) pazienti sono deceduti dopo il LT e 19 (3,8%) sono stati ritrapiantati (follow-up mediano: 58 mesi). Nel gruppo monoinfettato, 184 (14,9%) pazienti sono deceduti e 45 (3,6%) sono stati ritrapiantati (follow-up mediano: 61 mesi). Le cause di morte correlate a problemi epatici sono state il 21,1% nel gruppo HDV/HBV (incluso l'1,6% di recidiva di HCC), rispetto al 39,9% nel gruppo HBV (21,5% recidiva di HCC, $P=0,0480$). Nelle analisi univariate, i riceventi HDV/HBV hanno mostrato esiti migliori ($P<0,0001$), con tassi di sopravvivenza dell'organo a 5 anni dell'86,9% rispetto al 78,6% dei monoinfettati. Gli esiti sono risultati superiori sia nei trapianti per cirrosi ($P=0,0346$) che per HCC ($P=0,0288$), come mostrato nella figura 3. L'analisi multivariata ha confermato un rischio inferiore di fallimento dell'organo per i co-infetti ($HR=0,61$). Livelli di creatinina $>1,5$ mg/dl al momento del LT sono risultati associati a una minore sopravvivenza a breve termine. L'HCC all'inserimento in lista ha mostrato un effetto tempo-dipendente: rischio simile fino a un anno post-LT, ma esiti peggiori successivamente. La co-infezione da HCV e lo stato di non nativo italiano non hanno influenzato la sopravvivenza dell'organo.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in lista d'attesa per Trapianto di Fegato (LT) con co-infezione HDV/HBV o mono-infezione HBV in Italia.

Variabili all'inserimento in lista	Co-infezione HDV/HBV (n=494)	Mono-infezione HBV (n=1.237)	Valore P
	n (%) o mediana (IQR)	n (%) o mediana (IQR)	
Età (anni)	53 (46–58)	57 (52–62)	<0,0001
Sesso (maschile)	313 (63,36%)	1067 (86,26%)	<0,0001
BMI	25 (23–27)	26 (23–28)	<0,0001
Non nativi italiani	190 (38,46%)	237 (19,16%)	<0,0001
<i>Area di origine:</i>			<0,0001
Europa dell'Est	172 (87,76%)	132 (55,69%)	
Africa	10 (5,26%)	54 (22,79%)	
Asia	3 (1,52%)	36 (15,19%)	
Americhe	2 (1,02%)	8 (3,38%)	
Nord Europa	3 (1,53%)	7 (2,95%)	
Presenza di HCC	132 (26,72%)	814 (65,80%)	<0,0001
Co-infezione HCV	58 (11,74%)	228 (18,43%)	0,0007
Co-infezione HIV	14 (2,98%)	47 (4,01%)	0,3164
Creatinina (mg/dl)	0,76 (0,64–0,93)	0,84 (0,71–1,00)	<0,0001
Bilirubina (mg/dl)	2,90 (1,69–5,23)	1,60 (0,87–3,30)	<0,0001
INR	1,55 (1,36–1,84)	1,30 (1,13–1,55)	<0,0001
Sodio (mmol/L)	138 (135–140)	139 (136–141)	<0,0001
<i>Punteggio MELD-Na:</i>			
pazienti senza HCC	19 (16–24)	19 (15–25)	0,7488
pazienti con HCC	14 (10–17)	11 (9–15)	<0,0001
<i>Gruppo sanguigno:</i>			0,5711
O 206 (41,70%)	481 (38,88%)		
A 186 (37,65%)	494 (39,94%)		
B 23 (4,66%)	71 (5,74%)		
AB	79 (15,99%)	191 (15,44%)	

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; HCC, carcinoma epatocellulare; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; HDV, virus dell'epatite D; TF, trapianto di fegato; MELD-Na, Model for End-stage Liver Disease-Na.

Sopravvivenza del paziente Intention-to-Treat (ITT)

L'analisi ITT ha mostrato un tasso di sopravvivenza a 5 anni significativamente maggiore nei pazienti HDV/HBV (83,2%) rispetto ai monoinfettati (71,6%; $P<0,0001$), come mostrato nella Figura 2B. Nell'analisi multivariabile (tabella 3), i co-infetti avevano quasi il 50% di probabilità in meno di morte se trapiantati. Il rischio aumentava con l'età e per ogni 5 punti di MELD-Na. I pazienti con HCC avevano un rischio di morte più elevato ($HR=1,56$).

Recidiva virale post-trapianto nella coorte di pazienti coinfectati da HDV/HBV

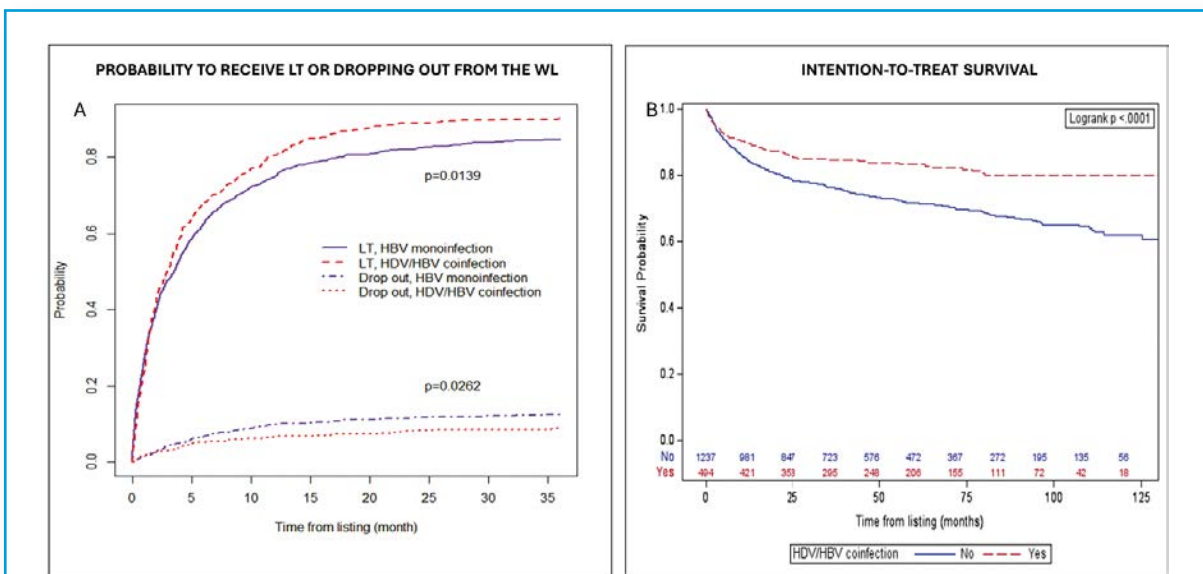
La tabella 4 illustra i trattamenti antivirali. L'HBV-DNA al momento del LT non era rilevabile nel 69,5% dei pazienti. L'HDV-RNA, testato nel 39,7% dei casi, era rilevabile nel 79,1% dei testati. I pazienti con HDV-RNA non rilevabile al LT hanno mostrato una tendenza verso una migliore sopravvivenza a lungo termine ($P=0,0578$). Al LT, l'81,4% dei pazienti HDV/HBV riceveva analoghi nucleosidici/nucleotidici (NA) orali:

Tabella II. Analisi multivariata che mostra i fattori predittivi per ricevere LT.

Variabile	Contrasto	Hazard ratio	Intervallo di confidenza 95%	Valore P
Gruppo sanguigno ABO				<0,0001
	0 vs A	0,75	(0,66–0,84)	
	AB vs A	1,29	(1,02–1,63)	
	B vs A	0,76	(0,65–0,90)	
Co-infezione HDV/HBV				0,0004
MELD-Na				<0,0001
Co-infezione HDV/HBV * MELD-Na				0,0003
	Co-infezione HDV/HBV vs no Co-infezione HDV/HBV		a MELD-Na 10	0,74 (0,61–0,90)
		a MELD-Na 15	0,89	(0,78–1,02)
		a MELD-Na 20	1,08	(0,95–1,23)
		a MELD-Na 25	1,31	(1,08–1,59)
		a MELD-Na 30	1,59	(1,19–2,11)
	MELD-Na x 5 punti	in Co-infezione HDV/HBV	1,41	(1,29, 1,54)
	MELD-Na x 5 punti	in Mono-infezione HBV	1,16	(1,11, 1,22)

Abbreviazioni: IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; MELD-Na, Model for End-stage Liver Disease-Na, HBV, virus dell'epatite B; HDV, virus dell'epatite D.

Figura 2. Esiti dei pazienti con co-infezione HDV/HBV o mono-infezione da HBV inseriti in lista d'attesa per trapianto di fegato (LT) in Italia.



Legenda: La figura mostra l'esito dei pazienti con co-infezione HDV/HBV o mono-infezione da HBV inseriti in lista d'attesa per LT in Italia: (A) probabilità di ricevere il trapianto di fegato o di uscire dalla lista d'attesa (drop-out); (B) sopravvivenza ITT (intention-to-treat) dei pazienti in lista d'attesa per LT con senza co-infezione HDV/HBV. La linea rossa si riferisce ai pazienti affetti da co-infezione HDV/HBV e la linea blu si riferisce ai pazienti affetti da mono-infezione da HBV.

Abbreviazioni: HBV, virus dell'epatite B; HDV, virus dell'epatite D; LT, trapianto di fegato.

Tabella III. Analisi multivariata che mostra i fattori predittivi per ricevere LT.

Variabile	Contrasto		Hazard ratio	Intervallo di confidenza 95%	Valore P
Presenza di HCC	HCC vs No HCC		1,55	(1,20, 1,99)	0,0007
Età all'inserimento in lista	x 5 anni		1,09	(1,03,1,16)	0,0060
TF (Trapianto)					0,5667
Co-infezione HDV/HBV					0,4609
MELD-Na					<0,0001
TF * Co-infezione HDV/HBV					0,0419
TF * MELD-Na					<0,0001
	TF vs No TF	In co-infetti HDV/HBV a	MELD-Na 10	0,24	(0,14, 0,41)
		In mono-infetti HBV a	MELD-Na 10	0,41	(0,29, 0,56)
		In co-infetti HDV/HBV a	MELD-Na 25	0,08	(0,05, 0,13)
		In mono-infetti HBV a	MELD-Na 25	0,13	(0,09, 0,19)
	Co-infezione HDV/HBV vs	no co-infezione HDV	TF	0,51	(0,34, 0,77)
		No TF	0,88	(0,62, 1,25)	
	MELD-Na	x incremento di 5 punti	TF	1,12	(1,01, 1,25)
		No TF	1,63	(1,48, 1,840)	

Abbreviazioni: TF, trapianto di fegato; HCC, epatocarcinoma, HDV, virus dell'epatite D; HBV, virus dell'epatite B; MELD-Na, Model for End-stage Liver Disease-Na; HR, hazard ratio.

entecavir (46,8%), tenofovir-dipivoxyl (26,1%) e lamivudina (8,4%). Tutti i pazienti hanno ricevuto immunoglobuline anti-HBsAg (HBIg) intraoperatoriamente (96,2% per via endovenosa). All'ultimo follow-up (mediana 4,9 anni), la profilassi consisteva principalmente in entecavir (60,4%) e tenofovir (26,1%). Il 91,8% dei pazienti riceveva ancora HBIg, mentre 33 pazienti (8,2%) le avevano sospese (mediana 15,4 mesi post-LT). Quattro pazienti (0,96%) non ricevevano alcuna profilassi. Solo 5 pazienti (1,1%) hanno avuto recidiva di HBV (tabella 5). Di questi, solo uno (0,2%) ha sviluppato recidiva di HDV (3 mesi dopo il LT). Questo paziente aveva ricevuto un organo HBsAg e HBV-DNA positivo; a due anni è vivo con buona funzione epatica. Dei 5 pazienti con recidiva di HBV, 4 avevano titoli target di HBsAb fissati a 100 UI/ml. Dei 33 pazienti che hanno cessato le HBIg, nessuno ha manifestato recidiva di HBV o HDV.

Recidiva di HCC o HCC de novo post-trapianto nella coorte di pazienti coinfezati da HDV/HBV

Tra i co-infetti, la recidiva di HCC post-trapianto è stata osservata nel 8,9% (10/112) dei pazienti con HCC al LT, e un solo caso (0,3%) di HCC de novo. Solo un paziente con recidiva tumorale ha sviluppato recidiva di HBV e nessuno recidiva di HDV. Due casi di recidiva di HCC si sono verificati in pazienti che avevano sospeso le HBIg, ma senza recidiva virale concomitante.

Discussione

I pazienti con malattia epatica allo stadio terminale correlata all'HDV candidati al LT sono stati tradizionalmente considerati come una popolazione speciale. Ciò è dovuto al fatto che l'infezione da HDV è la forma più grave di epatite virale, associata a rischi

Tabella IV. Terapia antivirale nei riceventi di Trapianto di Fegato con co-infezione HDV/HBV.

Proflassi dell'infezione	Al momento del TF n (%)	All'ultimo follow-up n (%)
Terapia antivirale		
Analoghi nucleos(t)idici (dosaggio):		
Entecavir (0,5-1 mg/die)	206 (46,82%)	250 (60,39%)
Tenofovir dipivoxil (600 mg/die)	115 (26,14%)	108 (26,09%)
Lamivudina (100 mg/die)	37 (8,40%)	52 (12,56%)
Nessuna	82 (18,64%)	4 (0,96%)
<i>Dati mancanti</i>	5 (1,4%)	31 (7,0%)
HBIg (Immunoglobuline)		
Somministrazione HBIg:		
Sì	446 (100,0%)	371 (91,83%)
No	–	33 (8,17%)
Tempo di sospensione HBIg dopo TF (mesi)	–	15,4 (1,6–24,3)
Vie di somministrazione:		
Endovenosa	429 (96,19%)	4 (1,11%)
Intramuscolare	5 (1,12%)	176 (49,03%)
Sottocutanea	–	179 (49,86%)
<i>Dati mancanti</i>	12 (2,7%)	45 (11,1%)
Abbreviazioni: HBIg, immunoglobuline contro HBsAg; HBV, virus dell'epatite B; HDV, virus dell'epatite D; TF, trapianto di fegato; NA, analoghi nucleos(t)idici.		

Figura 3. Sopravvivenza dell'organo (graft) dopo trapianto di fegato (LT) in pazienti con co-infezione HDV/HBV e monoinfezione da HBV inseriti in lista d'attesa per LT a causa di cirrosi (A) o carcinoma epatocellulare (B).

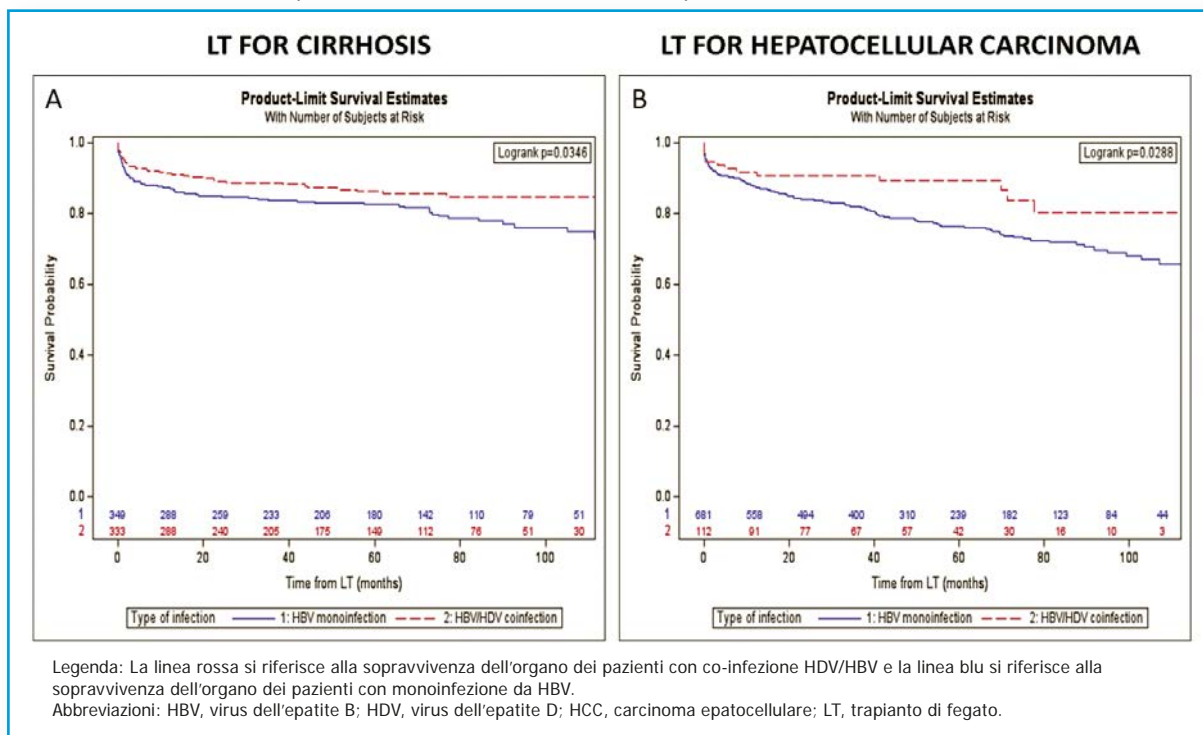


Tabella V. Dettagli dei pazienti co-infetti HDV/HBV che hanno sviluppato recidiva virale dopo il TF.

Variabili	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	Paziente 5
Al momento del TF					
<i>Dati del ricevente</i>					
Età (anni)	55	47	60	50	64
Indicazione al TF	HDV/HBV	HDV/HBV	HDV/HBV	HDV/HBV	HDV/HBV
HCC	No	No	Sì (multifocale)	Sì	Sì
MELD-Na	13	30	23	11	15
HBsAg	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
HBV-DNA	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
Titolo HBV-DNA (UI/ml)	NA	30	0	0	21
HDV_Ab	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
HDV-RNA	NA	Positivo	NA	Positivo	NA
Titolo HDV-RNA (UI/ml)	NA	NA	NA	2154	NA
Terapia antivirale pre-TF	Nessuna	Entecavir	(0,5 mg/die)	Entecavir (0,5 mg/die)	Tenofovir (300 mg/die)
HBlg al TF	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Donatore					
Età (anni)	80	57	72	63	84
HBsAg	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
HBcAb	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
HBV-DNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
HDV Ab	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Dopo il TF					
Terapia antivirale post-TF	Entecavir	(0,5 mg/die)	Entecavir	(0,5 mg/die)	Entecavir (0,5 mg/die)
Recidiva HBV	Sì	dopo 9 mesi	Sì	dopo 115 mesi	Sì
HBsAg	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
HBV-DNA	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
Titolo HBV-DNA (UI/ml)	10	0	0	0	18
Recidiva HDV	No	No	No	No	Sì (dopo 3 mesi)
HDV-RNA	-	-	-	-	Positivo
Recidiva HCC	No	No	No	Sì (dopo 12 mesi)	No
HCC de novo	No	No	No	No	No
Ultimo follow-up					
Terapia Antivirale	Entecavir	(0,5 mg/die)	Entecavir	(0,5 mg/die)	Entecavir (0,5 mg/die)
Tempo dal TF (anni)	1,9 anni	9,6 anni	8,2 anni	2,2 anni	36 mesi
Stato all'ultimo follow-up	Deceduto	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo
Abbreviazioni: TF, trapianto di fegato; HCC, epatocarcinoma, HDV, virus dell'epatite D; HBV, virus dell'epatite B; HBlg, immunoglobuline contro HBsAg; HbsAg, antigene di superficie del virus dell'epatite B; HBcAb, anticorpi anti-core del virus dell'epatite B.					

umentati di fibrosi, scompenso e sviluppo di HCC^{1,2}. Questo studio analizza gli esiti a lungo termine della più grande serie di pazienti co-infettati da HDV/HBV in lista d'attesa riportata fino ad oggi. I risultati chiave sono: a) i candidati HDV/HBV sono significativamente più giovani, meno spesso maschi e con minore probabilità di HCC rispetto ai monoinfettati HBV; b) in lista d'attesa, tendono a ricevere il trapianto prima in presenza di alta gravità della malattia; c) post-LT, mostrano esiti migliori in termini di sopravvivenza dell'organo e del paziente Intention-to-Treat (ITT); d) raramente sperimentano recidive virali o HCC ricorrente. Le differenze demografiche sono marcate: la maggior parte dei pazienti con HCC in lista era monoinfettata da HBV. Nei co-infettati HDV/HBV l'indicazione predominante era la cirrosi scompensata. Questa disparità deriva probabilmente dall'efficacia dei potenti antivirali per l'HBV in uso da due decenni, capaci di ridurre la progressione verso la cirrosi ma non il rischio di HCC^{4,6}, mentre farmaci specifici per l'HDV sono stati approvati solo di recente⁷. Non è noto se il minor rischio di HCC nei co-infetti rifletta una reale minore propensione oncogena dovuta alla bassa replicazione dell'HBV-DNA o se sia un effetto spurio legato alla giovane età e alla prevalenza femminile. Abbiamo riscontrato che i pazienti HDV/HBV in lista hanno maggiori probabilità di ricevere il trapianto e tassi di drop-out inferiori rispetto ai monoinfettati, nonostante questi ultimi includano più casi di HCC con priorità^{3,4}. La sopravvivenza ITT a 5 anni è risultata superiore nella coorte HDV/HBV (83,2% vs 71,6%; $P < 0,0001$), grazie alla rapidità nel raggiungere il trapianto e alla migliore sopravvivenza dell'organo post-LT^{4,5}. L'HCC all'inserimento in lista ha mostrato un effetto tempo-dipendente, con esiti peggiori solo dopo il primo anno post-trapianto. Le recidive virali sono state rare. Non è chiaro se ciò dipenda dalla rigorosa profilassi doppia a lungo termine (analoghi nucleosidici/nucleotidici, NA, e immunoglobuline anti-HBsAg, HBIg) o da un'incapacità intrinseca dell'HDV di recidivare senza riattivazione dell'HBV⁸. Nell'intera coorte, la recidiva di HDV e HBV si è verificata rispettivamente solo nello 0,2% e 1,1% dei casi. L'unico caso di recidiva HDV riguardava un paziente che aveva ricevuto un organo da donatore HBsAg-positivo, pratica che andrebbe evitata. Le raccomandazioni internazionali suggeriscono l'uso combinato di NA e HBIg a tempo indefinito. Tuttavia, nella nostra popolazione, 33 pazienti hanno sospeso le HBIg e nessuno ha manifestato recidive. Ciò suggerisce la possibilità di semplificare la profilassi passando alla sola monoprofilassi con NA, come proposto da altri studi^{9,10}. Riteniamo che se i livelli di HBsAb rimangono sopra le 100 UI/ml, la

sospensione delle HBIg possa essere intrapresa in sicurezza con vantaggi di costo-efficacia, mentre sotto tale soglia serve maggiore cautela. Lo studio presenta limitazioni legate alla natura retrospettiva, ma la forza risiede nell'inclusione di tutti i pazienti HDV/HBV in lista in Italia, con pochissimi casi persi al follow-up. Mancano dati sistematici sulla quantificazione dell'HDV-RNA e sui livelli specifici di HBsAb per tutti i centri, ma i risultati forniscono comunque la più grande analisi a lungo termine disponibile.

Nell'ultimo decennio in Italia, i pazienti co-infettati da HDV/HBV hanno mostrato esiti più favorevoli rispetto ai monoinfettati, sia prima che dopo il trapianto. Ciò sfida la visione tradizionale che li considera una popolazione ad alto rischio, specialmente considerando che i pazienti HBV mostrano già i migliori tassi di sopravvivenza rispetto ad altre indicazioni al trapianto. Data l'esiguità dei casi di recidiva virale, i risultati supportano la possibilità di passare a strategie di profilassi antivirale più semplici e sostenibili.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

L'articolo è una rielaborazione sintetica in italiano di: Angelico R, Trapani S, Manzia TM, et al. Liver transplantation for hepatitis D virus/hepatitis B virus coinfection in Italy: An intention-to-treat analysis of long-term outcomes. *Am J Transplant.* 2025; 25: 1502-14.

Key messages

- I candidati al trapianto di fegato con co-infezione HDV/HBV rappresentano una popolazione più giovane e con una minore prevalenza di epatocarcinoma rispetto ai monoinfettati da HBV.
- I pazienti co-infettati mostrano una maggiore probabilità di accedere al trapianto e un rischio inferiore di drop-out dalla lista d'attesa.
- La sopravvivenza a lungo termine (5 anni) dell'organo e del paziente (analisi intention-to-treat) è significativamente superiore nei soggetti con co-infezione HDV/HBV.
- I tassi di recidiva virale post-trapianto sono estremamente bassi (0,2% per HDV) grazie all'attuale efficacia della profilassi combinata.
- I risultati suggeriscono che i pazienti HDV/HBV non debbano più essere considerati una categoria ad alto rischio post-trapianto nel contesto clinico attuale.
- L'assenza di recidive in pazienti che hanno sospeso le immunoglobuline (HBIg) apre la possibilità a strategie di profilassi semplificate e più costo-efficaci.

Bibliografia

1. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. *N Engl J Med* 2023; 389: 58-70.
2. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol* 2021; 74: 1200-11.
3. Manzia TM, Trapani S, Nardi A, et al. Temporal trends of waitlistings for liver transplantation in Italy: the ECALITA (Evolution of IndiCAtion in LIver transplantation in ITA-ly) registry study. *Dig Liver Dis* 2022; 54: 1664-71.
4. Kushner T, Da BL, Chan A, et al. Liver transplantation for hepatitis D virus in the United States: a UNOS study on outcomes in the MELD era. *Transplant Direct* 2021; 8: e1253.
5. Martini S, Tandoi F, Romagnoli R, Rizzetto M. Liver transplantation in hepatitis B/hepatitis D (delta) virus coinfecting recipients. *Transplantation* 2022; 106: 1935-9.
6. Schemmer P, Burra P, Hu R, et al. State of the art treatment of hepatitis B virus hepatocellular carcinoma and the role of hepatitis B surface antigen post-liver transplantation and resection. *Liver Int* 2022; 42: 288-98.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2023; 79: 433-60.
8. Duvoux C, Belli LS, Fung J, et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 583-605.
9. Lenci I, Tariciotti L, Angelico R, et al. Successful clinical and virological outcomes of liver transplantation for HDV/HBV-related disease after long-term discontinuation of hepatitis B immunoglobulins. *Clin Transplant* 2023; 37: e14971
10. Cholongitas E, Oikonomou T, Bafa K, et al. Efficacy of newer nucleos(t)ide analogs after hepatitis B immunoglobulin discontinuation against hepatitis B and D recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2024; in stampa.