

EPATITE DELTA: STATO DELL'ARTE E NUOVE FRONTIERE PER LA DIAGNOSI E CURA



Maria Giovanna Quaranta¹, Lucia Craxi², Francesca Ceccherini Silberstein³,
Benedetta Mattioli¹, Alessandro Rossi⁴, Ignazio Grattagliano⁴ e Loreta Kondili³

¹Centro Nazionale per la Salute Globale, ISS

²Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università degli Studi di Palermo

³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

⁴Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

RIASSUNTO - La coinfezione con il virus dell'epatite B (HBV) e con il virus dell'epatite delta (HDV) causa la forma più grave di epatite virale, caratterizzata da una rapida progressione verso cirrosi ed epatocarcinoma, che spesso richiede un trapianto di fegato o provoca la morte anche in giovane età. La recente introduzione di nuovi farmaci anti-HDV rappresenta un importante traguardo per la cura che impone un maggiore sforzo per far emergere il sommerso dell'HDV e garantire un immediato accesso alle cure (*linkage to care*). La Piattaforma PITER, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, è uno studio italiano di coorte che ha lo scopo di raccogliere dati demografici, clinici e virologici di un grande numero di pazienti con infezione da HBV con o senza coinfezione da HDV e provenienti dai principali centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale. Recentemente, sono state prodotte dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) le indicazioni sulla gestione dell'HDV e saranno disponibili i Percorsi Diagnostico Terapeutici Nazionali (PDTA) sulla coinfezione da HBV e HDV nell'ambito del Piano Nazionale Epatite del Ministero della Salute.

Parole chiave: epatite delta; strumenti diagnostici; nuove terapie; reti cliniche

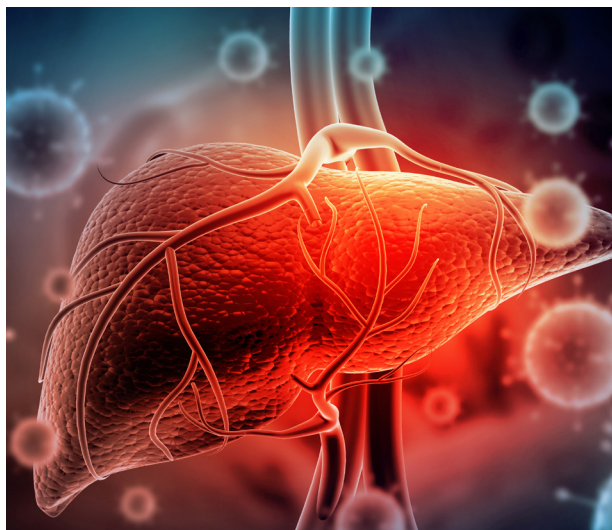
SUMMARY (*Hepatitis delta: state of the art and new frontiers for the diagnosis and treatment*) - Hepatitis B virus/hepatitis delta virus (HBV/HDV) coinfection causes the most severe form of viral hepatitis, leading to a more rapid progression toward cirrhosis and hepatocarcinoma, often requiring liver transplantation and causing liver-related death even at young age. The recent introduction of new anti-HDV drugs represents an important milestone in the treatment of HDV requiring a greater effort to implement the diagnosis and linkage to care. The PITER Platform, coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy), is an Italian longitudinal cohort study able to collect demographic, clinical and virological data from a large number of patients with HBV infection with or without HDV coinfection from several clinical centers distributed throughout Italy. AISF and SIMIT indications on HDV management have been recently produced and National Diagnostic Therapeutic paths (PDTA) on Hepatitis B and delta coinfection within the National Hepatitis Plan of the Ministry of Health, will be available.

Key words: hepatitis D virus; diagnosis; novel therapeutic agents; clinical network

loreta.kondili@iss.it

La coinfezione con il virus dell'epatite B (HBV) e con il virus dell'epatite delta (HDV) causa la forma più grave di epatite virale, l'epatite delta, caratterizzata da una rapida progressione verso cirrosi ed epatocarcinoma (HCC), complicanze che spesso richiedono un trapianto di fegato o provocano la morte dei pazienti anche in giovane età. La gestione dei pazienti HBsAg-positivi con coinfezione

da HDV è stata ancor più complicata dalla prolungata mancanza di approcci farmacologici in grado di reprimere efficacemente la replicazione di HDV, prevedendo come unica strategia la somministrazione di un ciclo di 48 settimane di interferone (IFN) pegilato alfa. Tuttavia, questa strategia è efficace solo nel 20% dei pazienti e, comunque, non utilizzabile nei pazienti anziani e fragili a causa degli effetti ►



collaterali. Trattandosi di una malattia rara e fino a pochi mesi fa pressoché orfana di un trattamento, si stima che la quota di pazienti non diagnosticati sia elevata. Di recente sul piano terapeutico è stato possibile offrire una maggiore speranza ai pazienti, anche a coloro che manifestano una cirrosi compensata. Nel 2020, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e nel 2023 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno approvato Bulevertide, un farmaco che inibisce l'entrata di HDV nelle cellule del fegato, riducendo l'insorgenza di necrosi epatica e i livelli di HDV-RNA nel sangue. Altre formulazioni farmacologiche sono in fase di sviluppo o di valutazione, tra cui gli inibitori dell'entrata virale, gli inibitori dell'assemblaggio virale e gli inibitori del rilascio di HBsAg (NAPs) aprendo dunque una nuova era nel trattamento per questa forma di epatite virale.

L'introduzione di nuovi farmaci anti-HDV rappresenta un importante traguardo che consentirà di rivoluzionare la gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV e HDV, offrendo un netto miglioramento della qualità della vita, aumentando in maniera importante la sopravvivenza anche per i pazienti non trattabili con IFN e rappresentando un'alternativa al trapianto di fegato.

La possibilità di curare l'epatite delta rende impellente anche l'emersione del sommerso per poter indirizzare i pazienti alla cura rapidamente in una fase ancora non avanzata del danno del fegato. A questo scopo, serve aumentare la consapevolezza da parte della classe medica in modo da poter avviare un circolo virtuoso di screening e trattamenti.

Epidemiologia e storia naturale dell'epatite delta

L'HDV (appartenente alla famiglia dei deltavirus) fu identificato in Italia per la prima volta nel 1977 da Mario Rizzetto (1). L'HDV rientra nella categoria dei virus cosiddetti "difettivi", poiché ha bisogno della contemporanea presenza del virus B per replicarsi.

L'infezione può verificarsi secondo due modalità:

- **coinfezione**, quando l'infezione da HDV viene acquisita simultaneamente all'HBV;
- **superinfezione**, che è la condizione in cui un soggetto già portatore cronico di HBV si infetta con l'HDV. Si verifica allora una nuova epatite acuta, a volte fatale.

Si stima che ci siano circa 15-20 milioni di persone con infezione da epatite delta nel mondo; tuttavia, la reale prevalenza non è nota, con molte discrepanze dei dati epidemiologici riportati in letteratura ascrivibili anche alle diverse caratteristiche delle popolazioni studiate. La positività per l'anti-HDV riscontrata nei portatori HBsAg-positivi asintomatici, considerati a basso rischio di HDV, sottostima la reale prevalenza dell'infezione e della malattia epatica HDV correlata. La prevalenza di anti-HDV aumenta parallelamente alla gravità della malattia epatica, in quanto la probabilità di trovare l'anticorpo in tutto lo spettro clinico delle infezioni da HBV è più bassa nelle forme asintomatiche/minori e più alta nei pazienti con malattia grave (2).

L'infezione da HDV è considerata endemica in molte Regioni del mondo, tra cui l'Africa subsahariana, l'Europa orientale, il bacino del Mediterraneo,



il Medio Oriente e alcune aree dell'Asia, come la Mongolia e il Sud-Est asiatico (3). L'epidemiologia dell'epatite delta riflette la proporzione degli individui infetti da HBV, pertanto la sua epidemiologia globale sta cambiando grazie alla diffusa implementazione della vaccinazione contro l'epatite B. Tale vaccinazione fornisce il mezzo più efficiente per controllare le infezioni da HDV.

In Italia, questo si riflette in una “duplice epidemiologia” dell'epatite delta caratterizzata da:

- una coorte di pazienti adulti (non rientrati nell'obbligo vaccinale per epatite B) con fibrosi epatica avanzata, che rappresentano la fase terminale della storia naturale dell'HDV;
- una coorte più giovane di immigrati non vaccinati per epatite B, provenienti da Paesi endemici che costituiscono la maggior parte delle infezioni più recenti, spesso con epatite cronica in fase avanzata e cirrosi (4).

Rispetto all'infezione da HBV, che spesso non provoca un danno epatico significativo, la coinfezione HBV/HDV provoca lo sviluppo di cirrosi entro 5-10 anni dall'infezione in circa il 70% dei casi, corrispondente a un aumento di 3 volte del rischio in pazienti HBV/HDV coinfeziti rispetto ai pazienti con mono infezione da HBV (3, 5).

Il contributo delle reti collaborative in questo contesto

Al fine di poter disporre di dati epidemiologici e clinici recenti e aggiornati in merito alla prevalenza e alla storia naturale dell'infezione da HDV in Italia, nel 2019 è stata avviata nell'ambito della Piattaforma Italiana per lo studio delle terapie delle epatiti Virali (PITER) la coorte PITER HBV/HDV, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

La coorte prospettica PITER HBV/HDV è considerata rappresentativa dei pazienti in cura in Italia contando più di 5.500 pazienti HBsAg positivi arruolati da più di 60 centri clinici aderenti, distribuiti su tutto il territorio nazionale (Figura 1).

Attualmente PITER è un valido strumento epidemiologico rappresentativo dell'infezione da HDV a livello nazionale.

Fattori di rischio per l'acquisizione dell'epatite delta in persone non vaccinate contro l'epatite B

- Infezione da HBV (HBsAg positività)
- Contatto con sangue o secrezioni corporee
- Uso, anche occasionale, di droghe intravenose
- Emofilia di lunga data, a causa delle trasfusioni
- Terapia emodialitica a lungo termine
- Permanenza nei luoghi di detenzione
- Rapporti sessuali non protetti con partner a rischio
- Tatuaggi o piercing con aghi non sterili
- Convivenza e scambio di oggetti personali con persone infette
- Soggiorno in Paesi dove l'epatite delta è diffusa senza fare attenzione all'igiene

I dati della coorte PITER hanno riportato nel 2020 una prevalenza di anti-HDV del 9,3%, con valori più alti nella popolazione migrante (11,2%) rispetto ai nativi italiani (8,8%). I risultati indicano che anche nei centri di cura specialistici, oltre il 22% dei pazienti HBsAg positivi non sono mai stati testati per l'infezione da virus delta. Dei pazienti anti-HDV positivi, solo il 57% sono stati testati per la presenza di un'infezione attiva (HDV-RNA) e tra i testati il 66% è risultato positivo. I pazienti con infezione delta hanno una prevalenza significativamente più alta di cirrosi e delle sue complicanze rispetto ai pazienti con epatite cronica B. Da sottolineare che la prevalenza di cirrosi è oltre il 50% anche nei non nativi italiani, nonostante la loro giovane età (oltre una decade più giovani rispetto agli italiani con epatite cronica delta) (6).

Recentemente è stata avviata una collaborazione tra PITER e VIRONET C (www.vironetc.org), una rete di centri clinici e virologici che di recente ha esteso i suoi ambiti di interesse ad altre patologie infettive epatologiche e ha avviato un nuovo progetto sulla caratterizzazione virologica dell'HDV. Tale collaborazione ha come obiettivo primario quello di aumentare la sensibilizzazione di tutti i centri clinici delle rispettive reti sull'argomento, offrendo delle conoscenze e degli strumenti di diagnosi dell'infezione da epatite delta. Inoltre, tale collaborazione permetterà di ottenere una caratterizzazione demografica e clinica prospettica, associata a una fine caratterizzazione virologica, di una coorte rappresentativa di pazienti con coinfezione da HDV. ▶

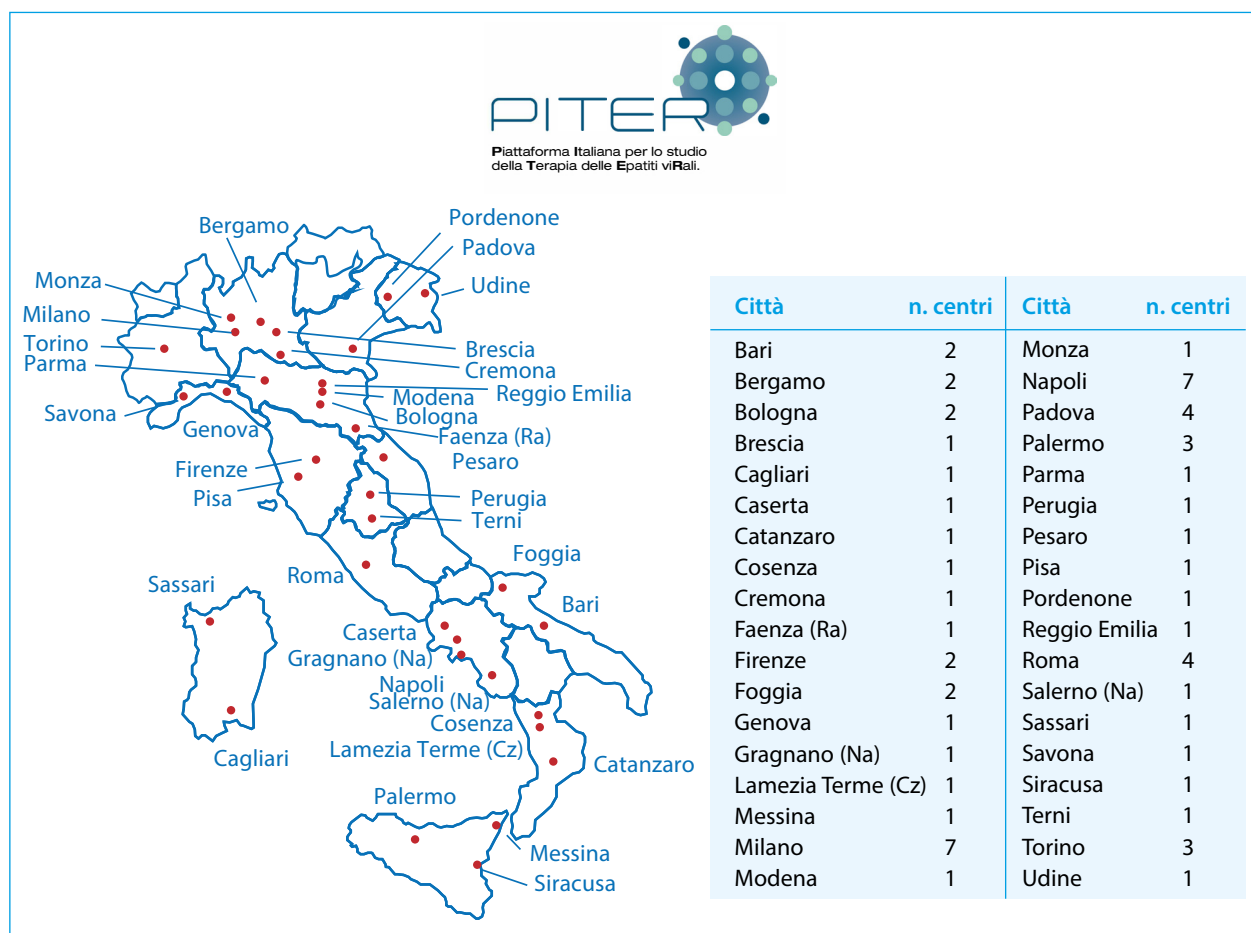


Figura 1 - Distribuzione geografica dei centri clinici afferenti alla Rete PITER

La diagnosi e il monitoraggio dell'epatite delta

Lo screening per l'epatite delta rappresenta il primo livello diagnostico in uno schema di monitoraggio dell'infezione da HDV, e andrebbe eseguito in tutti i portatori di HBsAg almeno una volta nel corso della loro storia clinica. Infatti, studi recenti hanno mostrato un significativo aumento delle diagnosi per l'epatite delta nel caso di esecuzione di un test riflesso (*reflex test*), ovvero un test per la ricerca di anticorpi anti-HDV, eseguito sullo stesso prelievo per ogni campione risultato HBsAg positivo (7). Nel caso in cui venga rilevata la positività anticorpale anti-HDV, si raccomanda di eseguire la rilevazione e la quantificazione dell'HDV-RNA sierico, poiché l'infezione cronica da HDV è definita dalla positività al test anticorpale accompagnata dalla presenza di HDV-RNA nel siero.

Se l'HDV-RNA risultasse negativo, in pazienti HBsAg positivi che dimostrano una progressione del danno epatico e un aumento dei livelli di transaminasi, può essere opportuno ripetere il test di HDV-RNA.

Il monitoraggio dei pazienti con infezione cronica delta prevede anche la completa e periodica caratterizzazione virologica dell'infezione da HBV (HBsAg quantitativo, HBeAg/anti-HBe, quantificazione di HBV-DNA).

Di recente sono state prodotte delle indicazioni operative AISF e SIMIT per la diagnosi e la gestione clinica del paziente affetto da epatite delta (https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2022/11/documento-aisf-simit_17_11_22_bis2.pdf). In aggiunta, il Gruppo di lavoro per la revisione organica e coordinata del Piano nazionale per la lotta per le epatiti virali B e C (PNEV), presso il Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, sta lavorando per l'aggiorn-

namento del Piano e la produzione di linee di indirizzo nazionale sui Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDTA) per l'infezione da HBV e la coinfezione da epatite delta.

Strumenti di comunicazione e sensibilizzazione per incrementare la diagnosi e la consapevolezza del paziente con infezione da HBV/HDV

Considerando la necessità di aumentare lo screening e la diagnosi dell'epatite delta, ora che si hanno a disposizione approcci terapeutici promettenti, il Medico di Medicina Generale (MMG) diventa un attore principale per la diagnosi dell'infezione e per l'avvio del paziente infetto ai centri di cura.

In quest'ottica è fondamentale mettere a disposizione dell'MMG soluzioni organizzative e approcci comunicativi su misura, al fine di:

- incrementare la consapevolezza e la cultura della salute dei propri assistiti;
- favorire l'emersione del sommerso e il *linkage to care*;
- indirizzare le persone ad adottare comportamenti di prevenzione.

Le principali criticità da affrontare per raggiungere questo obiettivo riguardano la scarsa conoscenza della malattia e dei fattori di rischio. Questo causa spesso stigma per la malattia e le modalità di trasmissione. Per la popolazione migrante, a ciò si aggiungono: inconsapevolezza dei propri diritti, barriere culturali e linguistiche, limitazioni e timori connessi al lavoro o allo status migratorio, mancanza di stabilità e di una di rete di supporto, difficoltà di accesso al sistema sanitario ecc.

Il primo passo da perseguire è quindi la diffusione delle informazioni sulla malattia, le sue complicanze e i fattori di rischio, proseguendo in un percorso che deve portare ad avere, oltre alle informazioni, la consapevolezza, il coinvolgimento attivo e la motivazione all'azione (ad esempio, effettuare uno screening o una procedura che porti ad avere una diagnosi), con l'obiettivo di mantenere i pazienti agganciati al sistema sanitario garantendo l'aderenza al trattamento (Figura 2). A questo scopo, nell'ambito di un Progetto parzialmente finanziato da un Medical Grant di Gilead Sciences (Fellowship Program 2022) è stata predisposta dalla consulente bioeticista della Piattaforma PITER una brochure informativa sull'epatite delta a disposizione degli MMG per i propri assistiti (<https://www.progettopiter.it/wp-content/uploads/2023/10/delta.pdf>). ▶





Screening HDV	Tipi di prevenzione	Azioni
	<p>Screening HBV degli asintomatici con fattori di rischio</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Paesi endemici ● Tossicodipendenti ● Maschi che fanno sesso con maschi (MSM) ● Non vaccinati ● Tutti coloro con almeno due valori consecutivi alterati di transaminasi <p>Screening HDV in pazienti portatori di HBsAg</p>	<p>Valutazione del rischio Screening della popolazione chiave</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Campagne di sensibilizzazione della popolazione che presenta fattori di rischio ● Counselling popolazione a rischio ● Campagne di vaccinazione HBV <p>Diagnosi precoce</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Aumentare la sensibilizzazione dei pazienti epatopatici o con HBsAg ● Test/diagnosi in pazienti HBsAg o con epatite acuta ● Misure per la riduzione del danno/monitoraggio clinico <p>Linkage to care</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Terapia antivirale ● Monitoraggio clinico/evolutivo ● Gestione comorbidità e politerapie ● Gestione delle complicanze

Figura 2 - Percorso diagnostico-terapeutico per l'emersione del sommerso e *linkage to care* del paziente con epatite delta



Tra gli strumenti di comunicazione utili all'MMG, particolarmente efficace è lo *share decision making*, un processo che assiste il paziente nel prendere decisioni insieme all'operatore sanitario. Tale strategia determina la scelta di test e trattamenti basati sia sull'evidenza sia sulle preferenze, le convinzioni e i valori individuali della persona, assicurando che possa comprendere i rischi, i benefici e le possibili conseguenze delle diverse opzioni attraverso la discussione e la condivisione delle informazioni, per arrivare a una scelta condivisa.

Una campagna di comunicazione adeguata non si deve limitare al solo passaggio delle informazioni. È estremamente rilevante ottenere la consapevolezza, l'interesse, il coinvolgimento e la valutazione dell'azione e alla fine l'esecuzione dell'azione stessa, una strategia simile a quella adottata con successo nel settore del marketing (*behaviour change communication strategy*). ■

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il Gruppo Collaborativo PITER (disponibile in www.progettoperiter.it) e Federica Magnani, Rosangela Duranti, Erika Olivieri, Alessandra Mattei (Centro Nazionale per la Salute Globale dell'ISS).

Attività supportate dal Progetto: "Ottimizzare la rete tra medico di medicina generale e centri specialistici al fine di sensibilizzare i professionisti e fornire loro strumenti per incrementare la diagnosi e l'awareness del paziente con infezione da HBV/HDV" premiato nell'ambito di un Medical Grant di Gilead Sciences (Fellowship Program 2022).

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18(12):997-1003.
2. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73(3):523-32.
3. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. *N Engl J Med* 2023;389(1):58-70.
4. Brancaccio G, Coco B, Nardi A, et al. Trends in chronic hepatitis B virus infection in Italy over a 10-year period: Clues from the nationwide PITER and MASTER cohorts toward elimination. *Int J Infect Dis* 2023;129:266-73.
5. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, et al. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 2020;73(3):533-9.
6. Coco B, Tosti ME, Raimondo G, et al. Epidemiological, virological and clinical profile of HBsAg positive individuals in Italian hospital settings: interim results of the HBV/HDV PITER cohort. *Dig Liver Dis* 2022;54:S15-6.
7. Palom A, Rando-Segura A, Vico J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep* 2022;4(10):100547.

TAKE HOME MESSAGES

- I pazienti con coinfezione da HBV/HDV hanno un maggior rischio di sviluppare cirrosi, epatocarcinoma e un rischio più elevato di morte.
- Tutti i pazienti HBsAg positivi devono essere testati per la presenza di anticorpi anti-HDV e, nel caso di positività, deve essere testato l'HDV-RNA per valutare la presenza di un'infezione attiva.
- È necessaria una stretta interazione tra la medicina specialistica e la medicina del territorio per l'emersione del sommerso e il *linkage to care* dei pazienti con infezione da epatite delta.
- È importante fornire strumenti formativi e comunicativi adeguati ai Medici di Medicina Generale che possono aumentare la sensibilizzazione dei propri assistiti al fine di potenziare lo screening, la diagnosi e il *linkage to care* delle persone infette.