

La diagnosi dell'infezione da epatite delta. Strumenti di informazione e sensibilizzazione per i Medici di Cure Primarie

Maria Giovanna Quaranta¹, Lucia Craxì², Alessandro Rossi³, Ignazio Grattagliano³, Loreta A. Kondili¹

¹Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità

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

³Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

Epidemiologia, diagnosi e monitoraggio dell'infezione da epatite Delta

Il virus dell'epatite Delta (HDV) è stato scoperto dal Prof. Mario Rizzetto, nella seconda metà degli anni '70 (1). L'HDV contagia l'essere umano sia come infezione simultanea all'infezione da virus dell'epatite B (HBV) (coinfezione) che come infezione in un soggetto già portatore cronico di HBsAg (superinfezione). La prima modalità genera un'epatite acuta, spesso grave o anche fulminante, che guarisce nella maggioranza dei casi e diviene cronica solo nel 2% dei casi. La seconda modalità causa un'epatite acuta ma evolve in infezione cronica nell'80-90% dei casi. Questa eventualità provoca un danno epatico che evolve rapidamente verso la cirrosi, lo scompenso epatico, epatocarcinoma, che spesso richiede un trapianto di fegato causando frequentemente la morte in una proporzione elevata dei pazienti (2).

L'HDV è definito un virus difettivo perché il suo genoma, costituito da RNA in forma circolare, non codifica per la sintesi di proteine strutturali e degli enzimi necessari al ciclo replicativo. Ha bisogno quindi dell'HBV che gli fornisce l'involucro lipoproteico (HBsAg), e dell'ospite umano che fornisce gli enzimi necessari alla replicazione, in primo luogo la polimerasi (2). Il contagio avviene principalmente tra le persone che fanno uso di droghe e per contatto intra-familiare e sessuale, occasionalmente per via iatrogena. I fattori di rischio sono simili a quelli dell'infezione da HBV, ma la via di trasmissione verticale è meno efficace per HDV. La stima della prevalenza della superinfezione da HDV è ampiamente approssimata in quanto lo screening per HDV dei soggetti HBsAg positivi non viene praticato con regolarità (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, il mezzo più efficiente per controllare le infezioni da HDV.

L'HDV è endemico in numerose aree del mondo, come nei paesi dell'Est Europa (Romania, Moldavia), Turchia, alcune repubbliche della ex Unione Sovietica, Mongolia, aree dell'Africa centro-occidentale e il bacino amazzonico (3).

L'immigrazione da aree dove l'epatite Delta è endemica verso l'Europa e gli USA ha provocato un rialzo della prevalenza in pazienti immigranti da questi paesi.

In Italia si registra una prevalenza del 7-9% tra i pazienti HBV positivi di origine italiana e del 12-14% tra gli immigrati; i pazienti italiani sono in genere ultra-sessantenni, prevalentemente con cirrosi, rappresentando la conseguenza a distanza della passata endemia, mentre i pazienti immigrati sono giovani, con età media

intorno ai 40 anni (4). La vaccinazione anti-HBV, in atto in Italia dal 1991, protegge dall'infezione Delta mentre il soggetto HBsAg positivo è sempre suscettibile alla superinfezione, indipendentemente dalla terapia con antivirali attivi contro l'infezione da HBV.

Fino ad oggi, la mancanza di approcci farmacologici efficaci in grado di reprimere efficacemente la replicazione di HDV, ha condotto ad un percorso diagnostico non accurato. Negli ultimi anni sono stati ottenuti risultati preclinici promettenti con nuove molecole in fase di sviluppo per l'HDV che sono entrate nella valutazione clinica.

Per anni il solo trattamento disponibile al fine di ottenere la negativizzazione durevole di HDV-RNA è stato l'Interferone (IFN) e successivamente il peg-IFN. Non tutti i pazienti sono eleggibili a questa terapia, per la presenza di malattia epatica complicata, comorbidità o intolleranza. Dopo un ciclo di 48 settimane si ottiene una risposta virologica che si mantiene sei mesi dopo la fine del trattamento nel 20-25% dei pazienti; tuttavia, in circa il 50% dei pazienti si realizza una recidiva tardiva (5).

Bulevirtide (Hepcludex®), introdotta recentemente nella pratica clinica, ha rivoluzionato gli algoritmi di trattamento. È ben tollerata e può essere somministrata in monoterapia anche in pazienti che hanno controindicazioni all'uso di IFN; attualmente non è indicata solo nei pazienti con cirrosi scompensata, per i quali i dati sono limitati. L'effetto avverso principale è un'elevazione della concentrazione degli acidi biliari nel siero, di solito asintomatica, che ritorna nella norma alla sospensione della terapia (6). Dopo 96 settimane di somministrazione giornaliera di 2 mg per via sottocutanea, il 76% dei pazienti ha raggiunto una significativa riduzione di HDV-RNA, che nel 20% non era rilevabile, e il 55% normalizzazione di ALT. A questi risultati corrisponde un miglioramento dei parametri clinici e una riduzione della stiffness epatica (6). Non sono ancora disponibili risultati post-terapia a lungo termine.

Solo i pazienti infettati dall'HBV sono suscettibili alla infezione Delta e in presenza di nuovi approcci terapeutici per i pazienti con superinfezione da epatite Delta, è necessario aumentare l'accuratezza diagnostica dei pazienti HBsAg positivi

Studi effettuati in Italia e in altri paesi hanno dimostrato che molti pazienti HBsAg positivi non sono testati per anti-HDV (4). Le recenti linee guida europee sull'epatite Delta (7) raccomandano che tutti i pazienti HBsAg positivi dovrebbero eseguire la ricerca di anticorpi anti-HDV almeno una volta; coloro che mantengono comportamenti a rischio (per es. uso di droghe endovena) dovrebbero essere testati periodicamente; i soggetti risultati anti-HDV positivi devono essere testati per HDV-RNA per individuare la presenza di infezione attiva. È stato proposto il metodo del "reflex testing", cioè la ricerca automatica di anti-HDV nei campioni risultati HBsAg positivi. L'applicazione di questo metodo ha permesso di individuare un numero di pazienti 3-5 volte superiore rispetto alla routine clinica (8,9).

Qualora l'HDV-RNA risultasse negativo, potrebbe essere opportuno ripetere il test di HDV-RNA in base alla condizione clinica del paziente HBsAg positivo/anti HDV positivo (e si verifica la progressione del danno epatico, e/o alterati livelli di transaminasi nonostante il controllo della replicazione virale HBV con farmaci analoghi nucleosidici).

Un test anti-HDV positivo accompagnato da HDV-RNA sierico rilevabile definisce l'infezione cronica da HDV.

In caso di positività all'HDV-RNA, il paziente deve essere avviato verso la terapia. Nei pazienti con epatite cronica da HDV che ricevono terapia antivirale contro l'HDV, è raccomandata la quantificazione di HDV-RNA ad intervalli di 2-4 mesi per definire la risposta virologica al trattamento. Il monitoraggio dei pazienti con infezione cronica da HDV prevede anche la completa e periodica caratterizzazione virologica per HBV (HBsAg quantitativo, HBeAg/anti-HBe, quantificazione di HBV-DNA) (10).

Come informare e sensibilizzare i pazienti per lo screening per l'epatite Delta?

I medici di medicina generale (MMG) giocano un ruolo chiave nel fare emergere il sommerso dei pazienti con epatite Delta non diagnosticati. Per potere essere efficaci, i MMG non hanno bisogno soltanto di competenze scientifiche e tecniche riguardo a questa patologia, ma hanno bisogno anche di strumenti che li aiutino a coinvolgere i propri pazienti già positivi al virus dell'epatite B nello screening. Ci troviamo infatti di fronte a pazienti che, sebbene abbiano potenzialmente un bisogno di cura, non sono consapevoli dell'infezione e hanno scarsa conoscenza della malattia e dei fattori di rischio. Tali soggetti, dunque, non sono in grado di esprimere autonomamente una domanda di salute e possono essere poco inclini ad aderire allo screening per diversi tipi di ragioni legate ad esempio alla paura dello stigma, a barriere culturali o linguistiche, a difficoltà contingenti e personali (11).

Cercare di agire in maniera efficace per poter rispondere a un bisogno di salute che non è espresso è un tema di equità estremamente importante e chiama in causa il concetto di salute come diritto dell'individuo ma anche come bene della collettività. Questo richiede soluzioni organizzative multiple, che coinvolgono i MMG, ma anche altri professionisti.



PERCHÉ È COSÌ DIFFICILE FARE EMERGERE IL SOMMERSO?



Rispondere solo alla domanda di salute genera INIQUITÀ

Figura 1. Domanda di salute e bisogno di salute

Quali sono gli obiettivi da raggiungere e gli strumenti da impiegare per sensibilizzare e informare i pazienti?

In primo luogo, è necessario diffondere tra i soggetti a rischio delle informazioni sulla malattia, sulle complicanze, sul trattamento e sui fattori di rischio. Ma le informazioni sono solo la prima parte, l'inizio di un processo. I dati infatti servono a poco se non si è in grado di interiorizzarli e mettere in atto dei comportamenti conseguenti.

Oltre all'informazione è necessaria la consapevolezza, il coinvolgimento attivo delle persone, la capacità di motivarle all'azione, ovvero ad effettuare lo screening e a seguire un trattamento. Anche dopo la diagnosi sarà necessario essere in grado di mantenere agganciati al sistema i soggetti positivi per portarli al trattamento ed evitare di perderli dopo la diagnosi (12).

Ne consegue che è necessario coordinare l'azione con un piano di comunicazione efficace. Per fare ciò esistono strumenti validati in letteratura ed efficaci, ma ancora poco diffusi in Italia (13-14).

Tra gli strumenti più utili di cui il MMG può disporre troviamo lo *Shared Decision Making* (SDM), uno strumento di comunicazione che rientra nella grande categoria dei *Patient Decision Aids* e che è tra i più noti e diffusi all'estero (15-17). Lo *Shared Decision Making* propone un processo comunicativo standardizzato in 5 step che il medico può mettere in atto per aiutare il paziente a prendere decisioni in un processo di co-costruzione della soluzione (18). Tale strumento, come qualsiasi altra tecnica di comunicazione, non è un protocollo rigido cui aderire, ma rappresenta un canovaccio per la conversazione che ciascun MMG può personalizzare e modificare in base alle proprie preferenze, alle proprie attitudini e alla propria personalità. Lo SDM può aiutare il paziente nel comprendere rischi, benefici e possibili conseguenze delle opzioni che ha e di condividere le informazioni e discutere. **Nella prima fase** del processo si deve cercare la partecipazione del paziente, ovvero fornirgli le informazioni di base riguardo l'esistenza di una patologia e di un'opzione terapeutica e incoraggiarlo a essere coinvolto in una prima conversazione informativa.

A supporto di questa prima fase è stato predisposto per lo screening dell'epatite Delta del materiale informativo disponibile sulla piattaforma sul sito PITER (<https://www.progettopiter.it/focus-epatite-delta/>), che consiste in una brochure informativa che si può scaricare e stampare, un form modificabile di lettera di invito per un colloquio e il testo di un messaggio WhatsApp.

Una volta accolto l'invito e avviato il colloquio ha inizio **la seconda fase**, durante la quale si cerca di aiutare il paziente a comparare le varie opzioni, discutendo benefici e rischi. In tale seconda fase gli studi dimostrano che è molto utile impiegare delle infografiche per aiutare i pazienti a comprendere i livelli di rischio e a compararli. Nella **terza fase** del processo si valutano insieme i valori e le preferenze del paziente,

dunque quali sono i concreti problemi, gli ostacoli o i timori che il paziente deve affrontare. Arrivati al **quarto step** si giunge a una decisione condivisa e, alla fine, **l'ultimo passo** del processo prevede di rivedere insieme e validare la decisione presa per confermarla.

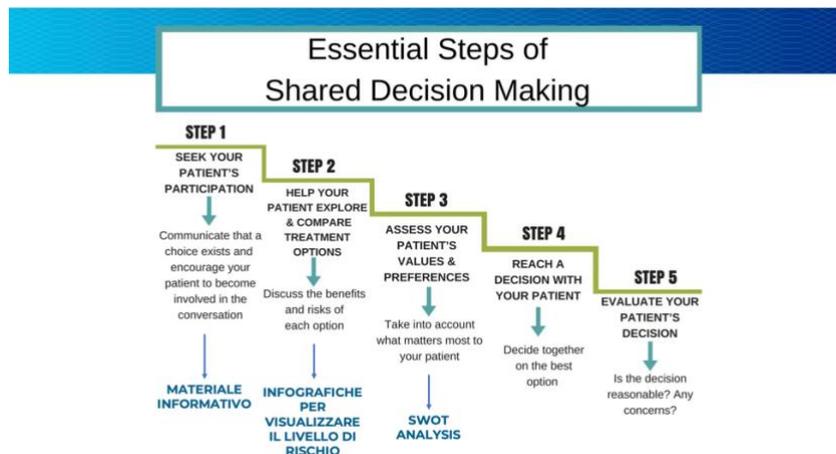


Figura 2. Le fasi del processo comunicativo standardizzato “Shared Decision Making”

Il manoscritto è stato realizzato nell’ambito di un progetto finanziato all’interno di un *Medical Grant* di *Gilead Sciences (Fellowship Program 2022)*.

Conflitti di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Rizzetto M, 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: 997-1003.
2. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. *N Engl J Med*. 2023;389(1):58-70.
3. Stockdale AJ, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020 Sep; 73 (3): 523-32.
4. Brancaccio G, 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 Apr; 129: 266-73.
5. Sandmann L, Wedemeyer H. Interferon-based treatment of chronic hepatitis D. *Liver Int*. 2023;43 Suppl 1:69-79. doi: 10.1111/liv.15410.

6. Wedemeyer H, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med.* 2023; 389: 22-32.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023 Aug; 79 (2): 433-60.
8. Palom A, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep.* 2022.
9. Cossiga V, et al. Anti-HDV reflex testing in HBsAg positive subjects: An efficacious strategy to identify HDV infection. *Liver Int.* 2023 Oct 3. doi: 10.1111/ liv.15746. Online ahead of print.
10. Aghemo A, et al. Indicazioni Operative AISF e SIMIT per la diagnosi e la gestione clinica del paziente affetto da epatite delta. Marzo 2023. Disponibile in https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2023/03/documento-aisf-simit_140323.pdf
11. Manns MP, et al. The Lancet-EASL Commission on liver diseases in Europe: overcoming unmet needs, stigma, and inequities. *Lancet.* 2018 Aug 25;392(10148):621-622. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31734-3.
12. Marteau TM, et al. Changing behaviour: an essential component of tackling health inequalities. *BMJ.* 2021 Feb 10;372:n332. doi: 10.1136/bmj.n332.
13. European center for Disease Control and Prevention, Technical Document. Social marketing guide for public health programme managers and practitioners, Stockholm 2014
14. European Center for disease Control, Technical Document. Communication strategies for the prevention of HIV, STIs and hepatitis among MSM in Europe, Stockholm 2016
15. Hoffman AS, et al. Explanation and elaboration of the Standards for UNiversal reporting of patient Decision Aid Evaluations (SUNDAE) guidelines: examples of reporting SUNDAE items from patient decision aid evaluation literature. *BMJ Qual Saf.* 2018 May;27(5):389-412. doi: 10.1136/bmjqs-2017-006985.
16. Shared CDC. Clinical Decision-Making Recommendations webpage. Centers for Disease Control and Prevention website. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/acip-scdm-faqs.html>. Accessed May 2, 2020.
17. Politi MC, et al. Project HELP: a study protocol to pilot test a shared decision-making tool about treatment options for patients with hepatitis C and chronic kidney disease. *Pilot Feasibility Stud.* 2018 Feb 21;4:55. doi: 10.1186/s40814-018-0251-2.
18. Elwyn G, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct;27(10):1361-7. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6.