

Hanno partecipato: Maurizia Rossana Brunetto¹, Alessia Ciancio², Nicola Coppola³, Davide Croce⁴, Luca Degli Esposti⁵, Vito Di Marco⁶, Ivan Gardini⁷, Loreta Kondili⁸, Pietro Lampertico⁹, Francesco Saverio Mennini¹⁰, Tiziana Nicoletti¹¹, Massimo Puoti¹², Dario Sacchini¹³, Teresa Santantonio¹⁴, Annalisa Scopinaro¹⁵, Pierluigi Toniutto¹⁶

| EPATITE DELTA

¹ Direttore UO Epatologia Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

² Dipartimento di scienze mediche facoltà di gastroenterologia dell'Università di Torino e ambulatorio per la cura delle malattie epatiche ospedale Molinette – Torino

³ Direttore UOC Malattie Infettive, Università della Campania, Luigi Vanvitelli

⁴ Professore Economia Sanitaria ed esperto Sanità Pubblica LIUC Castellanza

⁵ Amministratore CliCon S.r.l. Società Benefit

⁶ Professore di Gastroenterologia, Responsabile del programma complesso di day-care delle malattie epatiche Azienda Universitaria Ospedaliera Policlinico di Palermo

⁷ Presidente dell'Associazione EpaC Onlus

⁸ MD PhD Responsabile Scientifico Piattaforma PITER, Centro Nazionale per la Salute Globale Istituto Superiore di Sanità Professore di Gastroenterologia Università UniCamillus Roma

⁹ Direttore UOC di Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

¹⁰ Professore di Economia Sanitaria e Economia Politica - Facoltà di Economia Università di Roma "Tor Vergata", Presidente Sihta

¹¹ Responsabile nazionale Associazioni malati cronici e rari di Cittadinanzattiva

¹² Professore Straordinario di Malattie Infettive Università degli Studi di Milano Bicocca Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Direttore SC Malattie Infettive ASSST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano

¹³ Professore di Bioetica – Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma; Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

¹⁴ Direttore Struttura Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR Foggia

¹⁵ Presidente Uniamo – Federazione Italiana Malattie Rare

¹⁶ Responsabile dell'Unità Dipartimentale di epatologia e trapianto di fegato Azienda Sanitaria Universitaria integrata - Udine

| PREMESSA METODOLOGICA

Sebbene l'Epatite Delta (HDV) sia ad oggi la meno conosciuta tra tutte le epatiti virali, questa negletta patologia è la più severa tra le epatiti, si caratterizza per rapidità di progressione e colpisce anche categorie di pazienti particolarmente fragili.

Con l'obiettivo di **fare il punto sulla patologia** e di **descrivere l'impatto non solo clinico, ma anche socio-etico ed economico**, è stato disegnato un percorso, a partire dalla costituzione di un Gruppo di Lavoro multidisciplinare, che potesse leggerne i diversi aspetti e risvolti. Per questo motivo, nel progetto sono stati coinvolti clinici, epidemiologi, economisti sanitari, esperti di HTA ed esperti di organizzazione sanitaria.

Dopo un primo confronto con gli esperti attraverso interviste singole, finalizzate a raccogliere i principali *input*, è stato costruito un documento, articolato per assi tematici. Quest'ultimo è stato oggetto di revisione da parte del Comitato Scientifico, che ha offerto diversi spunti per integrarne i contenuti. La versione, così aggiornata, del documento, è stata poi la base di un confronto tra i diversi esperti tenutosi nel mese di Luglio 2022, al quale hanno partecipato Luca Degli Esposti, Ivan Gardini, Loreta Kondili, Pietro Lampertico, Francesco Saverio Mennini, Tiziana Nicoletti, Massimo Puoti, Dario Sacchini, Teresa Santantonio e Annalisa Scopinaro. Al termine dell'incontro è stato predisposto un *report* di sintesi di quanto emerso per ciascun ambito tematico, che, a sua volta, ha fornito elementi utili ad una ulteriore fase di revisione.

Il documento che segue rappresenta dunque la sintesi delle attività sopradescritte, che hanno portato ad una **riflessione corale sul tema dell'HDV**, per **crystallizzare lo stato dell'arte** nella diagnosi e cura del paziente con HDV e **fornire la base per consapevoli decisioni future**. Tale documento va pertanto a profilarsi come una **prima "istantanea" sul tema dell'HDV**, e va visto come un punto di partenza per riflessioni e approfondimenti specifici.

A. | EPATITE DELTA IN SINTESI

Overview

L'Epatite Delta (HDV) è una forma di epatite virale causata da un virus cosiddetto "difettivo" o "satellite", in quanto richiede la presenza del virus dell'epatite B (virus *helper*). Sono quindi suscettibili di contrarre Epatite Delta o i pazienti che contraggono contemporaneamente entrambi i virus (coinfezione), oppure i portatori cronici di HbsAg (antigene di superficie dell'Epatite B) che vengono esposti all'agente HDV (superinfezione).

Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico, i dati di letteratura internazionale riportano una prevalenza che varia sensibilmente. In Italia negli anni '80 l'infezione da HDV era endemica e la sua epidemiologia è cambiata significativamente negli anni. In particolare, l'introduzione della L.165 del 27/05/1991, che ha imposto l'obbligo della vaccinazione anti-HBV, ha determinato una significativa diminuzione dell'incidenza. Ad oggi in Italia si presenta quindi una "duplice epidemiologia": i pazienti con HDV sono infatti o adulti nati in Italia prima del 1979 (e pertanto non immuni ad HBV), oppure immigrati, più giovani, elemento che determina una progressione in malattia severa del fegato ad un'età significativamente più giovane rispetto ai pazienti italiani. Per quanto concerne l'epidemiologia in Italia, preziosi sono i dati della piattaforma PITER, che, ad oggi, nella coorte PITER HBV/HDV conta circa 4.181 individui HBsAg positivi arruolati con età media di 58 anni (*range* 16-95 anni), il 63% è di sesso maschile, il 21% di origine non italiana (11,8% Est Europa, 5,2% Asiatici, 3,6% Africani, 0,5% altro). La prevalenza di anti-HDV tra i pazienti HBsAg positivi testati è risultata essere complessivamente dell'8,8% (8% nei pazienti nativi italiani vs 11,2% negli stranieri). È importante infine considerare che esistono delle categorie di pazienti (ad esempio persone che usano od hanno usato droghe per via endovenosa, persone con malattie sessualmente trasmesse, sex workers, soggetti che assumono farmaci anti HIV come profilassi pre-esposizione, persone che vivono con infezione da HIV) particolarmente a rischio di contrarre HDV.

Decorso della patologia

La coinfezione da HBV/HDV ha un decorso quasi sempre acuto e, in più del 90%-95% dei casi, si risolve spontaneamente, con l'eliminazione di entrambi i virus e soltanto in circa il 5% dei casi cronicizzare o evolvere in un decorso fulminante. Al contrario, nei casi di superinfezione da HDV, la cronicizzazione dell'infezione è documentabile in almeno il 90% dei pazienti. Un'infezione da HDV è definita cronica quando il test HDV-RNA rimane positivo per più di 6 mesi.

Anche quando l'HDV cronicizza (in circa il 5% dei pazienti con coinfezione e in circa il 90% dei pazienti con superinfezione), la storia naturale della patologia varia sensibilmente. A fronte di alcuni pazienti che rimangono asintomatici o presentano una sintomatologia aspecifica (astenia, malessere e anoressia), altri sviluppano una progressione accelerata verso la cirrosi, o di epatocarcinoma, hanno maggiori probabilità di dover essere sottoposti ad un trapianto di fegato e sono a maggior rischio di mortalità.

Impatto economico

In letteratura non esistono solide evidenze sul costo dell'Epatite Delta. Un primo tentativo di valorizzazione dei costi a carico del SSN Italiano è stato effettuato andando ad analizzare i dati dei ricoveri ospedalieri (SDO – 2015-2019). Da questa prima analisi si evince come il valore medio per ricovero, nel periodo oggetto dell'analisi, ammonti a € 7.356 con un valore prossimo ai € 9.000 quale valore medio per soggetto ricoverato. Tale dato risulta in linea con quanto evidenziato da un'analisi *real life*, secondo cui i costi di

gestione dei pazienti HDV ospedalizzati evidenziano, inoltre, un *trend* ad aumentare nel periodo successivo l'ospedalizzazione per HDV, con costi medi totali per paziente che passano da € 9.088 prima del ricovero e € 17.667 dopo il ricovero per HDV (+94,4%).

Need insoddisfatti dei pazienti con Epatite Delta

- In considerazione della gravità della malattia e dell'insufficiente tasso di *screening* per HDV dei soggetti con infezione da HBV, sarebbe importante incrementare l'*awareness* sia nei confronti degli operatori sanitari che dei diversi *stakeholders*.
- Quella tipicamente interessata da HDV è una popolazione particolarmente fragile. La diagnosi di infezione da HDV viene effettuata abitualmente con la determinazione di specifici anticorpi anti-HDV e la presenza di IgM anti-HDV riflette la replicazione in corso del virus. La replicazione di HDV è più efficacemente valutata attraverso la determinazione dell'RNA del virus Delta, nel siero o nel fegato (HDV-RNA). Tuttavia, ad oggi esiste una oggettiva difficoltà di accesso al test del HDV-RNA, non disponibile in tutti i centri e soprattutto non ricompreso nei LEA (e, conseguentemente, a carico del paziente per un costo medio di circa 90€). Sarebbe utile ed importante che tale diagnostica venisse ricompresa nei LEA, diventando così erogabile a carico del SSN. Ciò consentirebbe di semplificare la fase della diagnosi, superando alcune tra le principali difficoltà ad oggi esistenti per un'adeguata gestione di questa patologia.
- Sarebbe anche importante promuovere e facilitare la presa in carico dei pazienti con infezione attiva da HDV da parte di centri epatologici di secondo o terzo livello. Una soluzione potrebbe essere l'organizzazione di una rete locale che preveda la valutazione in collaborazione con i centri per il trapianto di fegato dei pazienti con infezione da HDV e cirrosi scompensata od epatocarcinoma.
- È importante infine considerare che, ad oggi, nessuna terapia è autorizzata e rimborsata per il trattamento di questi pazienti.

B. INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

Correva l'anno 1977 quando, in un articolo comparso sulla rivista Gut, il Professor Mario Rizzetto e altri ricercatori italiani descrivevano un nuovo sistema antigene-anticorpo presente nel siero e nel fegato di alcuni portatori dell'antigene di superficie dell'Epatite B (HBsAg). Da questa descrizione prende origine la scoperta del virus dell'Epatite Delta (*Hepatitis Delta Virus*, HDV)[1].

L'HDV è una forma di epatite virale causata da un virus epatotropo con genoma a RNA e cosiddetto "difettivo" o "satellite", in quanto richiede la presenza del virus dell'epatite B (HBV; *virus helper*). L'agente infettivo HDV viene infatti classificato tra i virus "subvirioni" o "virus difettivi" ovvero tra quei virus che necessitano della presenza di un altro virus per potersi replicare[2]. Ne consegue, quindi, che **sono suscettibili di contrarre l'HDV solo i soggetti con positività di HbsAg all'infezione da HDV**[3],[4]. I soggetti in cui viene rilevata la presenza degli anticorpi anti-HBs hanno invece acquisito l'immunità verso HBV e non sono pertanto suscettibili ad infezioni da HDV[2].

L'infezione da HDV si può realizzare attraverso meccanismi differenti, quali la **coinfezione** (infezione contestuale da HBV e HDV, a seguito della quale il paziente contrae contemporaneamente entrambi i virus), o la **superinfezione** (quando l'esposizione all'agente HDV si verifica in un soggetto precedentemente HBsAg positivo)[3].

Con particolare riferimento alle modalità di trasmissione, esistono alcune categorie particolarmente a rischio di contrarre HDV [5],[6] ed in particolare:

- neonati nati da madri infette da HDV,
- *partner* sessuali di persone infette da HDV,
- persone infette dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o dal virus dell'epatite C (HCV),
- utilizzatori di droghe per via iniettiva,
- omosessuali maschi,
- *sex workers*,
- operatori sanitari e di pubblica sicurezza a rischio di esposizione professionale al sangue o a fluidi corporei contaminati dal sangue,
- persone sottoposte a emodialisi,
- popolazioni indigene, come le tribù amerindiane dell'Amazzonia, la regione dell'Uttar Pradesh in India e popolazioni selezionate in Groenlandia e Rodi, Grecia.

La vaccinazione contro l'HBV previene l'infezione da HDV, e quindi l'espansione dei programmi di immunizzazione infantile contro l'HBV ha portato ad una diminuzione della trasmissione e conseguentemente dell'incidenza di HDV in tutto il mondo[5]. Nonostante ciò, **l'HDV rimane endemica nei Paesi mediterranei, in Medio Oriente, nell'Africa e nell'Asia centrale (Mongolia) e in Sud America**, e

rappresenta un importante onere sanitario **nell'Europa centrale**, dove la sua prevalenza è principalmente attribuibile all'immigrazione di individui provenienti da aree altamente endemiche[7].

In Europa e nei Paesi ad alto reddito, a fronte di un declino dell'infezione dovuto ai programmi di immunizzazione da HBV, è stata osservata una diminuzione delle infezioni da HDV nelle popolazioni autoctone. Questo ha determinato, in questi Paesi, lo sviluppo di una duplice epidemiologia dell'HDV: una coorte di persone anziane con fibrosi epatica avanzata, che rappresenta la fase finale della storia naturale dell'HDV, e una giovane generazione di immigrati che costituisce la maggior parte delle nuove infezioni[8].

Sebbene i programmi di vaccinazione anti HBV rappresentino quindi un passo positivo verso l'eradicazione della patologia in tutto il mondo, rimane ancora un ampio spicchio di popolazione affetta da HDV in Europa, negli Stati Uniti e nelle aree endemiche, con esigenze di trattamento ad oggi non soddisfatte.

Il decorso clinico dell'HDV varia a seconda della modalità di infezione.

La **coinfezione da HBV/HDV** ha un decorso quasi sempre acuto e, in più del 90%-95% dei casi, si risolve spontaneamente, con l'eliminazione di entrambi i virus[9],[7]. In circa il 5% dei casi può degenerare in epatite acuta grave, con potenziale rischio di cronicizzazione o evoluzione in un decorso fulminante (in non più del 2% negli individui adulti[10]). Al contrario, nei casi di **superinfezione da HDV**, la cronicizzazione dell'infezione è documentabile in almeno il 90% dei pazienti[2]. Un'infezione da HDV è definita cronica quando il *test* HDV-RNA rimane positivo per più di 6 mesi[11].

Anche quando l'**HDV cronicizza** (in circa il 5% dei pazienti con coinfezione e in circa il 90% dei pazienti con superinfezione), la **storia naturale della patologia varia sensibilmente**. A fronte di alcuni pazienti che rimangono asintomatici o presentano una sintomatologia aspecifica (astenia, malessere e anoressia[3]), altri sviluppano una progressione accelerata verso la cirrosi[12],[13],[14], manifestano un alto rischio di scompenso clinico [15], o di epatocarcinoma (HCC) [12],[16],[17],[13],[15],[18],[19],[20], hanno maggiori probabilità di dover essere sottoposti ad un trapianto di fegato[21] e sono a maggior rischio di mortalità[22],[17],[13],[15]. I principali predittori di prognosi negativa per la progressione della malattia nell'HDV cronico sono la cirrosi all'esordio di malattia[23],[24], l'età[25],[26],[23], il genere maschile[24], l'infezione da HDV genotipo 1[26], il paese di origine[25] e la positività per le IgM anti-HDV sieriche[27].

L'HDV è una patologia che viene generalmente **diagnosticata in ritardo**, quando il danno epatico grave è già presente. L'indagine molecolare real-time *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) è l'esame diagnostico che consente la quantificazione della carica virale di HDV-RNA, indicatore diretto della replicazione virale[28]. Attualmente, tuttavia, solo i Centri specializzati offrono ed eseguono la ricerca di HDV-RNA tramite *real-time* RT-PCR. L'utilizzazione dei test per la determinazione dell'HDsAg è limitata agli stadi precoci dell'infezione. Quando infatti si sviluppa l'anticorpo anti-HDV, come normalmente avviene nei pazienti immunocompetenti, l'antigene è mascherato sotto forma di immunocomplessi e non è più determinabile con i test convenzionali

disponibili in commercio. Il livello di consapevolezza circa la disponibilità di **nuovi strumenti e metodi diagnostici** dovrebbe aumentare con la disponibilità di opzioni terapeutiche nuove e innovative.

C. | CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE

L'HDV è stata riconosciuta come **malattia rara** sia dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA, *European Medicines Agency*) che dalla *Food and Drug Administration* (FDA). A livello globale, le **stime epidemiologiche** risultano **complicate** a causa dei **programmi di screening eterogenei e non standardizzate** nonché **dell'inaccessibilità, in molte aree, ai test necessari per la diagnosi** [6],[29],[8]. L'epidemiologia dell'HDV a livello globale è comunque in evoluzione, dal momento che, come precedentemente argomentato, è sensibilmente influenzata dall'incremento dei programmi di vaccinazione per l'HBV.

Il **numero globale di pazienti infetti da HDV rimane indefinito**, con molte discrepanze nei dati epidemiologici riportati in letteratura, ascrivibili anche alle diverse caratteristiche delle popolazioni studiate (portatori di HBsAg asintomatici a basso rischio di HDV vs pazienti con epatite cronica e/o cirrosi HBsAg positiva provenienti da aree endemiche di infezione o appartenenti a gruppi a rischio per la trasmissione di HDV).

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 e più alta nei pazienti con malattia grave. Ciò è confermato dalla differenza di 5-10 volte nella prevalenza dell'anti-HDV tra donatori di sangue asintomatici, spesso non viremici e pazienti con cirrosi[30], osservata sia in Italia che in altri paesi[8],[31],[32],[33]. Inoltre, i *test di screening* per le indagini epidemiologiche soffrono di una sensibilità non ottimale. L'anticorpo contro HDV è un marker di esposizione al virus e non di un'infezione in corso. La conferma di un'infezione attiva si basa nel rilevamento dell'HDV RNA nel siero, test spesso non accessibile, in generale non standardizzato e soprattutto non disponibile in molti paesi dell'Asia e dell'Africa. Problemi metodologici legati a diverse popolazioni campionate (quali ridotte dimensioni del campione, differenze regionali e mancanza di *test* universali per l'anti-HDV e HDV RNA), sono i motivi più importanti per ritenere che la prevalenza delle infezioni da HDV sia di molto sottostimata. Questi limiti hanno influenzato i risultati degli studi sull'epidemiologia e sull'impatto clinico dell'HDV, limitando la coerenza dei dati disponibili e causando eterogeneità nelle prevalenze di HDV stimate. Inoltre, la variazione dei fattori di rischio locali e il verificarsi di focolai di trasmissione tipo *clusters* localizzati potrebbero contribuire ulteriormente a modificare i dati epidemiologici sino ad ora rilevati.

Ad oggi esistono **otto genotipi di HDV conosciuti**, differentemente distribuiti in tutto il mondo[4],[34]. Il genotipo 1 dell'HDV ha una distribuzione globale ed è il virus predominante in Nord America, Europa, Australia e Medio Oriente[34]. Il genotipo 2 è stato identificato prevalentemente in Asia, Sud-Est asiatico e Russia, il genotipo 3 in Sud America e il genotipo 4 in Giappone e Taiwan. Infine, i genotipi 5-8 sono stati trovati prevalentemente in Africa[35]. Oltre alle diverse distribuzioni

geografiche, i genotipi dell'HDV possono influenzare in maniera diversa la prognosi, la presentazione clinica e la progressione della malattia epatica.[36],[26],[37],[38].

Infezione da HDV a livello globale

Due metanalisi condotte letteratura pubblicata dagli anni '80 agli anni '90, hanno stimato, a livello globale, un numero totale di pazienti con infezione da HDV compreso tra 48-60 milioni e 62-72 milioni rispettivamente nel 2018 e nel 2019[39],[40]. Un'altra metanalisi[6] ha riportato, a livello mondiale, una stima di prevalenza dello 0,16% (0,11-0,25) nella popolazione generale, corrispondente ad un totale di 12,0 (*range* 8,7-18,7) milioni di persone positive all'anti-HDV. Questa prevalenza non deve ritenersi tuttavia omogenea tra le diverse aree geografiche e popolazioni. La prevalenza maggiore si registra infatti in Repubblica di Moldova[41], Romania[42], Paesi dell'Africa occidentale e centrale[43], Asia (Mongolia, Pakistan, Turchia)[44], e Brasile.

In Europa, le caratteristiche cliniche delle attuali epatopatie con un'infezione delta attiva sono diverse negli anziani autoctoni sopravvissuti a infezioni acquisite decenni fa e negli immigrati più giovani che importano una malattia con una recente insorgenza[45]. La proporzione relativa di migranti con infezione da HDV è in aumento rispetto a quella nelle popolazioni autoctone[46]; i flussi migratori hanno interrotto il calo delle infezioni, la cui prevalenza nei portatori di HBsAg si è stabilizzata nell'ultimo decennio all'8-10% in Germania, Italia, Spagna e Francia[7]. Tra i portatori cronici di HBsAg la prevalenza dell'infezione da HDV è maggiore nei pazienti con malattia epatica più avanzata.

L'infezione Delta in Italia

Così come a livello mondiale, anche in Italia negli anni '80 l'infezione da HDV era endemica con un picco del 40% tra i pazienti con cirrosi[47] e la sua epidemiologia è cambiata significativamente negli anni. L'introduzione della L.165 del 27/05/1991[48] ha imposto l'obbligo della vaccinazione anti-HBV a tutti i nati a partire dal 1979, determinando una significativa diminuzione dell'incidenza dei casi. È importante tuttavia evidenziare come il vaccino protegga contro l'infezione de-novo di entrambi i virus, ma non contro la superinfezione con il virus dell'HDV nei portatori cronici di HBV[49].

L'obbligo della vaccinazione anti-HBV in Italia è entrato in vigore dal 1991 per tutti i neonati e per tutti gli adolescenti al compimento del 12mo compleanno fino ai dodici anni successivi alla data di entrata in vigore della legge. Attualmente la vaccinazione è obbligatoria per i nuovi nati. La vaccinazione viene anche consigliata per gli immigrati, in particolare se provenienti da Paesi con endemicità per HBV elevata o intermedia, sicuramente molto più alta rispetto a quella della popolazione italiana. Oggi, in Italia, le generazioni tra 0 e 40 anni sono protette dall'HBV e pertanto anche dall'HDV.

Nonostante i potenziali limiti di sensibilità dei *test* diagnostici, si evince come la **prevalenza di un'infezione attiva da HDV sia diminuita nel tempo dal 24% negli anni 90 a circa l'8% negli anni 2012-2015**, come dimostrato dallo studio Master che includeva pazienti arruolati da 77 centri epatologici italiani. Le prevalenze riportate nella popolazione migrante si sono confermate essere nettamente più elevate rispetto alla popolazione autoctona, con valori che variano tra l'11 e il 26%[50].

Al fine di poter disporre di dati epidemiologici e clinici recenti ed aggiornati in merito alla prevalenza e alla storia naturale dell'infezione da HDV in Italia, nel 2019 è stata creata la **piattaforma PITER** (Piattaforma Italiana per lo studio delle terapie delle epatiti Virali[51]).

In questo database è in corso la raccolta dei dati anagrafici, virologici e clinici di una ampia coorte di pazienti con infezione da HDV (coorte PITER HBV/HDV) con i seguenti obiettivi:

- creare e seguire nel tempo una coorte nazionale di soggetti HBsAg positivi, con profilo di infezione/malattia definito, per verificare gli *outcome* di storia naturale e terapeutica;
- caratterizzare il profilo epidemiologico-clinico dell'infezione e della malattia HBV/HDV indotta nei pazienti seguiti in Italia;
- caratterizzare il profilo virologico del portatore cronico HBsAg positivo con e senza l'infezione attiva Delta;
- valutare il profilo di comorbidità e di coinfezioni da HCV ed HIV (pregresso o in atto) ed il loro impatto sulla malattia HBV/HDV indotta e
- valutare l'impatto nella pratica clinica delle terapie antivirali in uso.

Lo studio è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) attraverso un Comitato Esecutivo (Comitato Esecutivo e centri partecipanti disponibili in www.progettopiter.it). Ad oggi sono stati attivati 40 centri clinici, distribuiti su tutto il territorio nazionale; a questi si aggiungono un'altra ventina di centri che hanno già avviato le procedure di attivazione. Il criterio di inclusione nello studio è l'arruolamento consecutivo di soggetti con infezione cronica da HBV/HDV con o senza malattia, indipendentemente dall'utilizzo di una terapia antivirale specifica. Ciascun centro partecipante può arruolare i pazienti osservati nell'arco temporale di un anno. I pazienti arruolati vengono seguiti con frequenza annuale, per un periodo di 5 anni. Ogni anno sono previste aperture periodiche del database per un aggiornamento del quadro epidemiologico con l'arruolamento di nuovi pazienti.

Ad oggi la coorte dei pazienti arruolati nella piattaforma PITER HBV/HDV consiste in circa 4.181 individui HBsAg positivi arruolati, che verranno seguiti prospetticamente per i prossimi 5-10 anni. L'età media dei pazienti arruolati HBsAg positivi è di 58 anni (*range* 16-95 anni), il 63% è di sesso maschile, il 21% di origine non italiana (11,8% Est Europa, 5,2% Asiatici, 3,6% Africani, 0,5% altro), il 22% presenta un'infezione HBeAg negativa e 72% ed epatite cronica HBeAg negativa, il 20% ha una diagnosi di cirrosi clinica. Circa il 25% dei

4181 pazienti HBsAg positivi arruolati non sono stati mai testati per anti-HDV. Nel 20% degli 885 pazienti non nativi in Italia, la presenza di HDV non è stata testata. La prevalenza di anti-HDV tra i pazienti testati è risultata essere complessivamente dell'8,8% (8% nei pazienti nativi italiani vs 11,2% negli stranieri). Inoltre, solo il 57% dei pazienti anti-HDV positivi è stato testato per HDV-RNA, facendo rilevare una positività nel 64% dei casi.

Una delle **caratteristiche cliniche distintive dell'HDV** è la **progressione accelerata verso la cirrosi e il carcinoma epatocellulare (HCC)**. La coorte PITER è considerata rappresentativa dei pazienti in cura nei centri clinici distribuiti sul territorio italiano. I dati preliminari hanno messo in evidenza, in accordo con dati riportati precedentemente, come la popolazione dei pazienti HDV, abbia un'età media di 55 anni e come circa il 66% manifesti una cirrosi conclamata[30]. I pazienti non nativi in Italia sono in media più giovani di un decennio rispetto agli autoctoni (44 anni versus 57 anni $p < 0.001$). Come già precedentemente riportato, anche nella coorte PITER l'infezione da HDV di solito sopprime la replicazione dell'HBV, suggerendo che la replicazione dell'HDV è verosimilmente il principale fattore che influenza la gravità della malattia.

Come già argomentato, esistono alcune **categorie particolarmente a rischio di contrarre HDV**[5],[6]. In questi pazienti la prevalenza della patologia risulta sensibilmente maggiore rispetto a quella della popolazione generale.

HDV nelle popolazioni a rischio: l'esempio dei pazienti con infezione da HIV e nei pazienti che usano droghe iniettive

L'infezione da HDV nei pazienti con infezione da HIV presenta una prevalenza nettamente superiore a quella della popolazione generale. Inoltre, a livello europeo, la prevalenza di HDV presenta un gradiente Nord-Sud con incremento della prevalenza nelle persone che vivono in Europa Meridionale. La prevalenza complessiva degli anticorpi anti delta nelle persone che vivono con HIV in Italia può essere stimata dai dati della coorte ICONA: su 518 pazienti HBsAg positivi la prevalenza degli anticorpi anti delta è risultata del 22%. La prevalenza è diminuita nel tempo tra i nuovi pazienti arruolati nella coorte con nuova diagnosi di infezione da HIV attestandosi all' 8,4% tra i soggetti arruolati tra il 2012 ed il 2015 contro il 28% dei pazienti arruolati tra il 1997 ed il 1999. Un problema importante è la percentuale insufficiente di soggetti HBsAg positivi che vengono testati per epatite Delta che è pari al 39%[52].

Un'altra popolazione a rischio è data dai soggetti che usano droghe iniettive. Nella "Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia"[53] viene riportato come nei Servizi per la Riabilitazione delle Dipendenze solamente il 21% degli utenti viene testato per HbsAg, con grande eterogeneità tra le regioni italiane (si va infatti dal 94% dell'Emilia Romagna all'1,5% della Campania). La prevalenza della positività ad HBsAg tra i soggetti sottoposti a ricerca dell'HBsAg è pari al 2,1%, nettamente più elevata di quella riscontrata nella popolazione generale. Non sono riportati i dati dello screening dell'HDV tra i soggetti HBsAg positivi, ma la bassa percentuale dei soggetti sottoposti a screening per l'HBsAg è sufficiente a poter affermare che c'è ancora molto lavoro da fare.

Come riportato da recenti studi, **la coorte degli infetti da HDV ha ancora un impatto sui programmi di trapianto di fegato**. Nonostante la prevalenza dell'HDV sia inferiore rispetto all'HBV, infatti, la proporzione di trapianti di fegato effettuati in pazienti HDV positivi è rimasta stabile negli ultimi 20

anni in Italia (~45%) così come nel Registro Europeo dei trapianti del fegato (~25%)[54]. Il numero e la percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di fegato (per cirrosi scompensata o per HCC) è rimasto relativamente stabile dal 2014 al 2018 e in questi la prevalenza media dell'infezione da HDV era del 56% (con un trend in aumento dal 33% nel 2015 all'85,7% nel 2018) tra i pazienti con cirrosi scompensata e del 23,7% (con un trend relativamente stabile dal 2014 al 2018) nei pazienti con HCC[54]. Questo dato rispecchia probabilmente l'efficace controllo dell'HBV offerto dai farmaci antivirali, in contrasto con la scarsa efficacia delle opzioni terapeutiche disponibili per l'HDV, che nella maggior parte dei casi non sono in grado di impedire la progressione clinica della malattia.

In Conclusione:

- La prevalenza di un'infezione attiva da HDV è **significativamente più alta nei migranti**, rispetto ai nativi italiani e determina una **progressione in malattia severa del fegato ad un'età significativamente più giovane rispetto ai pazienti italiani**.
- La prevalenza di un'infezione attiva da HDV è **significativamente più alta in alcune popolazioni, particolarmente a rischio di contrarre HDV**.
- L'HDV mantiene un **importante impatto clinico in termini di complicanze della malattia del fegato e necessità di trapianto di fegato**, nonostante la diminuzione del rischio nelle nuove generazioni italiane.

D. | CARATTERISTICHE CLINICHE

Come argomentato nelle sezioni precedenti, l'**HDV** nella sua forma acuta e cronica è considerata la **forma più grave di tutte le infezioni da epatite virale**[9].

La rapida progressione della malattia e lo **sviluppo di gravi complicanze epatiche** impattano significativamente sui pazienti con HDV cronica. Per coloro che non guariscono nelle prime fasi della malattia (decorso acuto), infatti, l'infezione da HDV si associa ad una **progressione accelerata verso la fibrosi avanzata e la cirrosi, alla quale possono seguire scompenso epatico precoce e sviluppo di cancro epatocellulare**[9],[55],[56].

Un recente studio condotto in Germania nel 2020 da Bockmann et al., incentrato su una coorte di 49 pazienti anti-HDV con positività ad HBsAg per almeno 6 mesi, ha rilevato una maggiore frequenza (22,45%; 11/49 partecipanti) di eventi clinici gravi (epatocarcinoma, morte, trapianto di fegato) nelle persone coinfectate con HDV/HBV rispetto ai partecipanti monoinfetti da HBV (33%; 14/602)[55]. L'associazione tra HDV e severità delle complicanze epatiche è ulteriormente evidenziata da Roulot et al. in uno studio retrospettivo francese del 2020, che ha riportato, in 1.112 pazienti con HDV, significative percentuali di rischio a 5 anni di cirrosi (49,4%), scompenso clinico della malattia epatica (23,3%), sviluppo di HCC (8,2%), necessità di trapianto di fegato o morte (20,2%)[56]. Il lavoro pubblicato nel 2017 da Béguelin et al., che ha studiato 818 pazienti con infezioni HIV e HBV o HBV/HDV, ha evidenziato come, rispetto ai pazienti non infetti da HDV, l'infezione da HDV sia fortemente associata sia all'incremento del rischio di mortalità complessiva (HR 2,33; 95% CI 1,41-3,84) e di mortalità fegato-correlata (HR 7,71; 95% CI 3,13-18,97)[22]. Infine, in uno studio di *follow-up* a lungo termine di 28 anni, condotto in Italia da Romeo et al., è emerso come l'insufficienza epatica sia stata la causa di morte per quasi il 60% dei pazienti con infezione da HDV[13].

La replicazione virale persistente e l'infiammazione epatica sono responsabili del **rapido sviluppo di cirrosi epatica nei pazienti con infezione da HDV**[19]: rispetto all'HBV, che spesso non provoca un danno epatico significativo, infatti, l'infezione cronica da HDV provoca lo sviluppo di cirrosi entro 5-10 anni dall'infezione in circa il 70% dei casi[29].

Circa un terzo dei pazienti progredisce verso la cirrosi entro 3-3,1 anni rispettivamente[39]. Il rischio di progressione a cirrosi nei pazienti HDV risulta significativamente superiore rispetto ai pazienti HBV e HCV: dati di letteratura riportano infatti come il 70% delle persone con infezione da HDV progredisca verso la cirrosi entro 5-10 anni[57], rispetto al 10-20% delle persone con HCV (entro 20 anni) e al 20% delle persone HBV (entro 5 anni)[58],[59].

Nel momento in cui si giunge alla **cirrosi**, il rischio del paziente è quello di sviluppare diverse complicanze severe, legate al progressivo aumento della pressione portale (emorragia digestiva, ascite, encefalopatia porto-sistemica, infezioni), con un forte **impatto sulla sopravvivenza**[60].

In uno studio retrospettivo condotto su 2.488 pazienti con fibrosi F3 o F4 valutata mediante biopsia epatica, rispetto ai pazienti con fibrosi F3, quelli con cirrosi hanno mostrato una maggiore probabilità cumulativa a cinque anni di sviluppare qualsiasi tipo di scompenso clinico della malattia epatica (38% vs 14%; $p < 0,0001$), compreso sanguinamento gastroenterico (10% vs 4%; $p = 0,014$), ascite (21% vs 9%; $p = 0,0014$), ed encefalopatia epatica (14% vs. 5%; $p = 0,003$). La sopravvivenza complessiva a 5 anni e la sopravvivenza libera da trapianto epatico sono risultate inferiori nelle persone con cirrosi rispetto a quelle con fibrosi avanzata (80% vs. 93%; $p = 0,003$ e 80% vs. 93%; $p = 0,002$, rispettivamente)[60]. Lo stesso studio ha rilevato come le persone con cirrosi abbiano evidenziato un rischio di morte tre volte superiore rispetto al controllo. Nello studio di Kamal et al. in 69 partecipanti HDV e cirrosi al basale, i rischi cumulativi di sviluppare eventi clinici correlati alla malattia epatica sono risultati rispettivamente del 48,2% a 5, del 51,9% a 10 e del 74,3% a 15 anni di *follow-up*. Tra i partecipanti con la sola viremia HDV, senza cirrosi al basale, la probabilità di rimanere liberi da eventi epato-correlati è risultata invece del 92,6% a 5, dell'86,4% a 10 e dell'86,4% a 15 anni[61].

I dati dei pazienti italiani con HDV nella coorte PITER confermano la presenza di cirrosi in oltre il 65% dei casi, con una prevalenza di HCC in oltre il 10% dei casi. Nonostante un'età significativamente più giovane dei migranti rispetto alla popolazione autoctona italiana, il 45,6% dei migranti presenta già una cirrosi del fegato e il 2,5% ha sviluppato HCC. Questi dati confermano che i flussi migratori dai paesi endemici di HDV hanno incrementato i casi di HDV in molti paesi dove la malattia era molto poco prevalente, presentando un nuovo problema di sanità pubblica[30].

Oltre a un aumento del rischio di cirrosi, l'HDV è anche associata a un **aumento del rischio complessivo di HCC rispetto alle persone con sola infezione da HBV**[19],[62]. In media, i pazienti con infezione da HDV progrediscono verso l'HCC entro 10 anni[39]. Il tasso di sviluppo dell'HCC nelle persone con HDV varia a seconda dello studio e dello stato della malattia.

Una metanalisi di 93 studi ha mostrato, nei pazienti con HDV, un aumento del rischio di progressione ad HCC del 67% rispetto ai pazienti non-HDV (*pooled OR*: 1,28; 95% CI 1,05-1,57; $I^2 = 67,0\%$)[62]. Evidenze analoghe emergono dai lavori di Bockman et al. (su un campione osservato di 1.127 persone con HDV, il 16% ha sviluppato HCC nell'arco di tre anni[55]) e di Fattovich et al., che ha evidenziato come nei pazienti cirrotici il rischio di progredire ad HCC sia di tre volte superiore in presenza di HDV[15]. Analogamente, uno studio giapponese ha esaminato gli esiti a lungo termine dei pazienti con HBV con o senza HDV, rilevando, nei pazienti con HDV, un rischio aumentato di sviluppare HCC di 2,87[12]. In aggiunta, i risultati di Béguelin et al. suggeriscono che i pazienti con HDV abbiano, rispetto ai pazienti con sola infezione HBV, una probabilità di sviluppare HCC di ben 9 volte superiore [15],[19]. Questi dati supportano la necessità di trattamento dell'infezione da HDV nei pazienti con cirrosi.

Nei pazienti che progrediscono verso la **malattia epatica allo stadio terminale** può infine rendersi necessario il ricorso al **trapianto di fegato**, che rappresenta l'unica strategia terapeutica efficace per i pazienti con malattia epatica allo stadio terminale e HCC dovuti a coinfezione o superinfezione HDV/HBV[63],[64],[65].

Sebbene negli anni quella del trapianto di fegato sia diventata una procedura sempre più diffusa e sicura, rimangono tuttavia dei **limiti oggettivi**, a partire dalla limitata disponibilità di organi[63],[64], con un impatto sui tempi di attesa[66],[67]. Da considerare inoltre effetti collaterali e *burden* della terapia con farmaci antirigetto[68]. Per queste ragioni, sebbene il trapianto offra un'opzione di trattamento per le persone con HDV e malattia epatica allo stadio finale, questa opzione terapeutica presenta dei limiti in termini di accessibilità e tollerabilità, elemento che evidenzia la necessità di trattamenti efficaci, in una fase più precoce della malattia.

Ad oggi non esiste ancora un trattamento efficace per il trattamento dei pazienti affetti da HDV.

E. | EPATITE DELTA E IMPATTO ECONOMICO

Da un'attenta analisi della letteratura, **non sono emersi studi che abbiano indagato l'impatto economico finanziario della infezione da HBV/HDV nel nostro Paese**. Tuttavia, dati di letteratura internazionale evidenziano come l'HDV sia una patologia che comporta significativi costi a carico dei SSN[69],[70].

Un lavoro statunitense ha indagato, tramite dati assicurativi, il consumo di risorse sanitarie e l'impatto economico della co-infezione di HDV nei pazienti affetti da HBV in un intervallo temporale di 3 anni (2011-2014). In questo studio caso-controllo si sono confrontati il consumo di risorse e costi associati dei pazienti con solo HBV rispetto ai pazienti affetti contemporaneamente da HBV/HDV. I risultati mostrano come **la presenza di HDV sia associata ad un maggiore consumo di risorse sanitarie e costi associati rispetto ai soggetti con solo HBV**. Per i pazienti coinfezati HBV/HDV si stima un costo medio annuo pari a \$23.605 rispetto a \$18.228 per i pazienti monoinfezati HBV[69]. Come evidenziato da un recente studio cinese, i costi sanitari associati ad HDV cronica aumentano inoltre al progredire della malattia e sono più alti in coloro che devono ricorrere ad un trapianto di fegato[70]. Dal punto di vista economico, un peso importante è rivestito anche dalle ospedalizzazioni da HDV. Un recentissimo studio statunitense ha evidenziato come, dal momento che **i ricoveri associati a HDV, seppur relativamente poco comuni, si accompagnino a diverse complicanze** (quali insufficienza epatica, ipertensione portale, ascite e trombocitopenia)[71], con **conseguenti costi associati**.

Qualche dato è invece disponibile sull'**impatto dei programmi di vaccinazione universale per epatite**[72]. Molti paesi hanno infatti attuato programmi volti a ridurre l'incidenza dell'HBV e Delta e a promuovere la consapevolezza di queste malattie identificando nella vaccinazione la strategia migliore per combatterle[73]. Tuttavia, **programmi di questo tipo sembrano prevedere ingenti investimenti**.

Per controllare l'epidemia di HBV, la Cina ha introdotto diverse misure, tra cui nel 1985 la vaccinazione dei neonati contro l'HBV e nel 2011 il rimborso delle spese mediche per il trattamento antivirale, a fronte di un significativo incremento della spesa sanitaria nazionale cinese[74]. **I significativi costi associati alla gestione efficace delle infezioni croniche da epatite** rappresentano una sfida significativa anche in regioni con risorse limitate come il Sud-Est asiatico, l'Africa subsahariana e il Sud America[75]. Le sfide più critiche nella gestione dell'epatite cronica in queste aree includono l'alto costo associato agli esami di laboratorio e al trattamento, la stigmatizzazione delle persone, la mancanza di linee guida e l'assenza di un efficace sistema di riferimento per i pazienti.

In Italia invece, Boccia et Al.[76], **hanno determinato l'impatto economico positivo dell'adozione della vaccinazione universale contro l'HBV** dal 1991 al 2010, confrontando i costi sanitari e sociali passati e futuri in funzione dell'efficacia del programma di vaccinazione stesso. L'analisi a posteriori ha mostrato come

l'implementazione della vaccinazione abbia portato ad un'ampia riduzione del carico di malattie legate all'HBV nella popolazione italiana con risparmi particolarmente elevati, accompagnati da un ritorno dell'investimento completo (dal punto di vista del SSN) in soli 20 anni. Diversamente dal punto di vista della Società, prendendo dunque in esame anche i costi non sanitari, il rapporto tra benefici e i costi è risultato maggiore di 1, risultando quindi vantaggioso. I dati mostrano quindi che il punto di pareggio tra costi e ricavi (*break even point*) è stato raggiunto già da alcuni anni, per cui ad oggi abbiamo solo dei benefici aggiuntivi dati dal programma vaccinale.

La scarsità di dati, quindi, sull'entità del carico sanitario associato al virus dell'HDV in Italia è un ostacolo importante alla valutazione del rapporto costo-efficacia delle potenziali strategie di intervento.

Un primo tentativo[77] di valorizzazione dei costi a carico del SSN Italiano è stato effettuato andando ad analizzare i dati dei ricoveri ospedalieri (SDO – 2015-2019). Da questa prima analisi si evince come (Tabella 1) il valore medio per ricovero, nel periodo oggetto dell'analisi, ammonta a € 7.356 con un valore prossimo ai € 9.000 quale valore medio per soggetto ricoverato.

Anno	Soggetti	Ricoveri	Valore	Valore medio per soggetto	Valore medio per ricovero
2015	372	405	2.468.014 €	6.634 €	6.094 €
2016	359	401	2.555.842 €	7.119 €	6.374 €
2017	354	377	3.199.572 €	9.038 €	8.487 €
2018	314	338	2.584.952 €	8.232 €	7.648 €
2019	351	394	3.278.675 €	9.341 €	8.322 €
2015-2019	1.594	1.915	14.087.055 €	8.838 €	7.356 €

Tabella 1: Soggetti, ricoveri e valore delle ospedalizzazioni con diagnosi principale o secondaria di HDV. Italia 2015-2019; Fonte: Mennini FS e Sciattella P, EEHTA CEIS Facoltà di Economia Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", elaborazioni su dati SDO, 2022[77]

Dall'analisi della distribuzione per ricoveri emerge come il genere maschile rappresenti la categoria maggiormente interessata con una percentuale pari al 68,6% dei ricoveri totali (Figura 2).

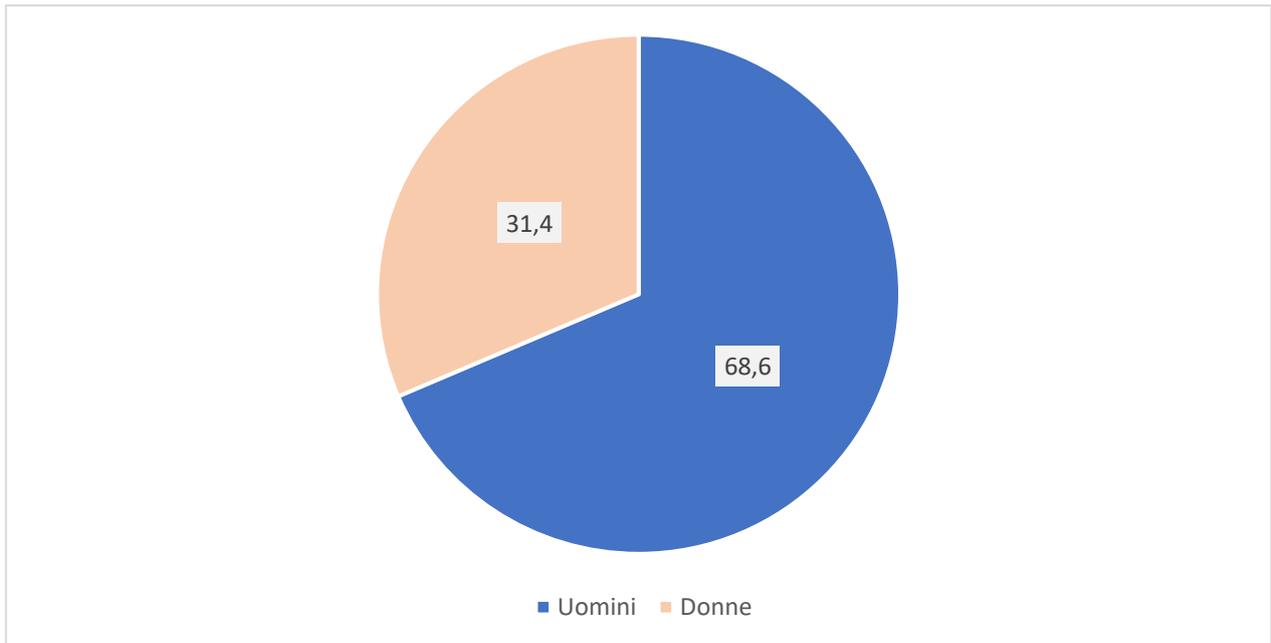


Figura 1: Distribuzione dei ricoveri per sesso; Fonte: Mennini FS e Sciattella P, EEHTA CEIS Facoltà di Economia Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", elaborazioni su dati SDO, 2022[77]

Sempre con riferimento alla distribuzione per sesso ed età si evidenzia come le fasce di età maggiormente interessate ai ricoveri siano quelle tra i 45 ed i 65 anni (Figura 3).

Questo deve far riflettere molto i decisori in quanto sono persone in piena età lavorativa che oltre a generare un impatto sui costi diretti sanitari, generano, a causa della malattia e del conseguente ricovero, delle perdite di produttività molto importanti per la società intera, andando ad incidere anche in termini di costi sanitari indiretti.

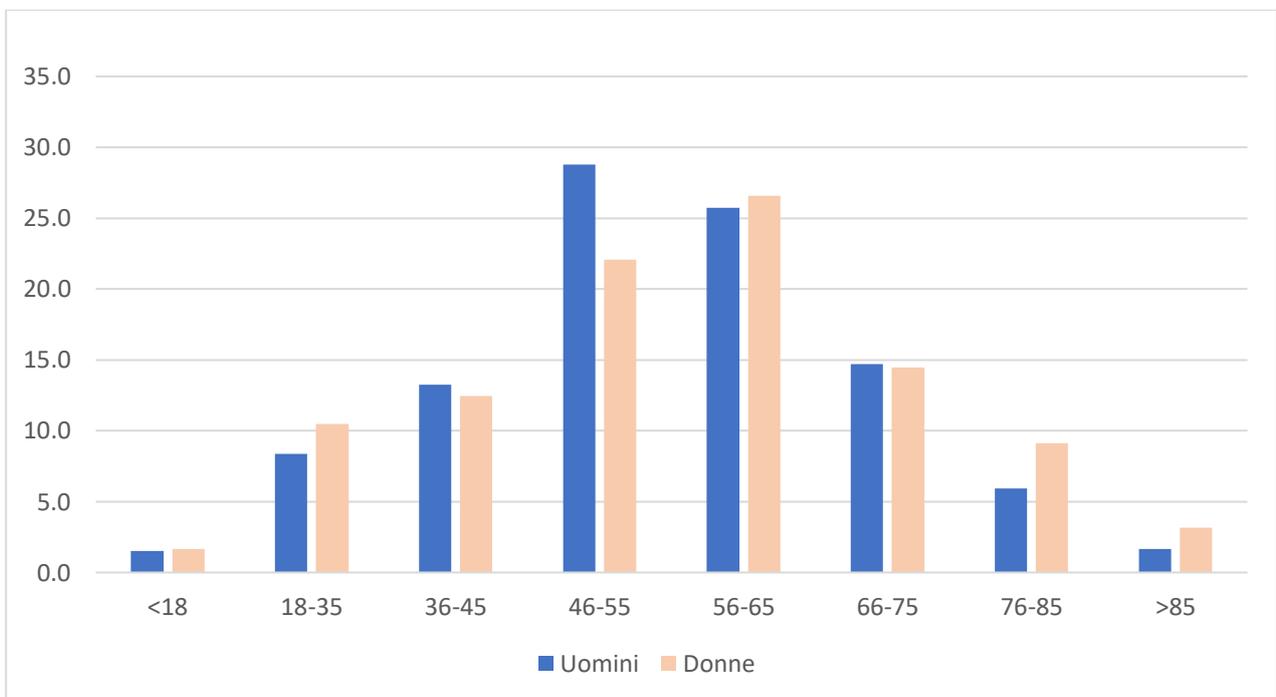


Figura 2: Distribuzione dei ricoveri per genere ed età; Fonte: Mennini FS e Sciattella P, EEHTA CEIS, elaborazioni su dati SDO, 2022[77]

È, poi, importante aggiungere che proprio i pazienti nelle fasce di età 45-65 anni sono caratterizzati anche dal maggior impatto in termini economici (€ 8.800 per 45-55 anni e € 9.400 per 55-65 anni).

L'HDV è quindi associata anche a **costi indiretti legati alla perdita di produttività**[69]. Infatti, prolungamenti delle giornate di degenza e incrementi della disabilità, soprattutto nelle fasce di età 45-65 anni, determinano in maniera inequivocabile un impatto importante tanto in termini di perdita di produttività nonché costi a carico del sistema previdenziale, senza dimenticare tutti i costi diretti non sanitari (*spesa out of pocket*) a carico dei pazienti e dei loro familiari.

Sicuramente la categoria di costi sanitari indiretti, insieme ad un'analisi approfondita sui costi diretti sanitari, dovrebbe essere studiata con attenzione al fine di essere in grado di determinare il reale *Burden* economico e sociale della malattia e poter definire la convenienza ad intervenire del nostro SSN affinché si possa, da un a parte ridurre la disabilità dei pazienti e dall'altra migliorare l'impatto in termini di costi.

Si osserva che da quanto emerge in letteratura anche in Italia presumibilmente l'HDV è associata a un importante utilizzo dell'assistenza sanitaria e a un elevato onere dei costi (tanto diretti che indiretti), sottolineando la necessità di analizzare l'introduzione dello *screening* e di trattamenti più efficaci.

F. | EPATITE DELTA – *REAL-WORLD EVIDENCE* SUL CONSUMO DI RISORSE SANITARIE NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI IN ITALIA

In un'ottica di politica sanitaria *One Health* che risponde a diverse sfide come **garantire l'accesso alle cure mantenendo la sostenibilità del servizio**, è necessario ricercare dati ed informazioni che permettano, nel contempo, di descrivere i percorsi assistenziali applicati e, conseguentemente, di valutarne i possibili margini di miglioramento ma anche di quantificare l'effettivo fabbisogno di risorse sulla base delle necessità assistenziali.

A tal proposito, gli studi di *real-world evidence (RWE)*, che riportano una fotografia della **reale pratica clinica**, hanno negli ultimi anni contribuito a fornire tali dati permettendo stime epidemiologiche del numero di pazienti affetti da una particolare patologia, delineando le caratteristiche di questi ultimi e il loro burden clinico, ed infine definendo la loro attività di gestione e l'impatto economico che essa può avere per il SSN[70],[71].

In particolare, ad oggi risultano essere limitate le analisi di dati da **RWE condotte sui pazienti affetti da HDV** in Italia, ed in particolare quelli ospedalizzati. In questa prospettiva, recentemente, CliCon SRL Società Benefit, in collaborazione con un campione di Aziende Sanitarie Locali (ASL) distribuite sul territorio nazionale, ha condotto un'analisi di RWE per stimare la prevalenza delle ospedalizzazioni per HDV, per caratterizzare il profilo di comorbidità nei pazienti ospedalizzati per HDV e di valutare il consumo di risorse sanitarie ed i costi diretti correlati a carico del SSN. I risultati di tale analisi saranno presentati al prossimo congresso dell'*American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD – The Liver Meeting 2022*.

Considerando un campione di circa 12 milioni di assistiti geograficamente distribuiti sul territorio nazionale, durante il quinquennio tra il **2015 ed il 2020**, sono stati identificati **200 pazienti ospedalizzati per HDV**. La prevalenza delle ospedalizzazioni per HDV risultava essere pari al **5,19% dei casi totali di HBV**.

Dall'analisi delle **caratteristiche dei pazienti** inclusi si evidenziava come l'età media identificata durante l'ospedalizzazione era di **59,2±15,4 anni** ed il **69% di genere maschile** (Tabella 1). Durante i 12 mesi precedenti l'ospedalizzazione è stato valutato il profilo di **comorbidità** che caratterizza i pazienti inclusi.

Il fatto che prevalenza della segnalazione della diagnosi di HDV nelle SDO dei pazienti con HBV sia nettamente inferiore a quella riportata nei pazienti con epatite da HBV avanzata, seguiti nei centri epatologici ed infettivologici di terzo livello (sottoposti a screening per anti HDV) e nei pazienti con HBV sottoposti a trapianto d'organo per epatite scompensata ed epatocarcinoma, fa pensare che ci sia una sottostima del fenomeno dovuta ad uno screening insufficiente per coinfezione HBV/HDV nei soggetti ricoverati con epatite, cirrosi od epatocarcinoma HBV correlati.

Come riportato in **Tabella 2**, il 10% dei pazienti presentava una ospedalizzazione per cirrosi compensata, il 13% per cirrosi scompensata, il 12.5% per epatocarcinoma, ed il 7% per trapianto di fegato. Inoltre, il 57% dei pazienti aveva avuto una diagnosi per ipertensione, il 19% per malattia mentale, ed il 6% e 33.5% aveva una pregressa diagnosi di HIV ed HCV, rispettivamente (Tabella 2).

	Pazienti ospedalizzati per HDV N=200
Età (<i>valutata all'inclusione dell'analisi retrospettiva</i>), media (SD)	59,2±15,4
Maschi , %	69,0
Profilo di Comorbidità	
Cirrosi compensata, %	10,0
Cirrosi decompensata, %	13,0
Epatocarcinoma, %	12,5
Trapianto di fegato, %	7,0
Ipertensione, %	57,0
Malattia mentale, %	19,0
HCV, %	33,5
HIV, %	6,0

Tabella 2: Caratteristiche demografiche e profilo di comorbidità nei pazienti ospedalizzati per HDV, valutate in un'analisi real-world evidence in Italia, nel periodo 2015-2020.

Negli stessi pazienti HDV ospedalizzati infine è stato stimato **il consumo di risorse sanitarie ed il costo assistenziale diretto**. Considerando l'anno precedente e quello successivo l'ospedalizzazione (comprendente l'ospedalizzazione per HDV), è emerso come il numero medio di ricoveri (1,1 vs 2,2), visite ambulatoriali (7,5 vs 7,8) e prescrizioni di farmaci (8,9 vs 9,1) mostrava un trend ad aumentare nel periodo successivo l'ospedalizzazione per HDV.

Analogamente, anche i costi sanitari medi totali per paziente risultavano pari a € 9.088 prima del ricovero e € 17.667 dopo il ricovero per HDV, con un significativo aumento del 94.4% (Figura 4). Tra le varie voci di costo, **quella relativa ai ricoveri per tutte le cause rappresentava il maggior cost drivers**, e ammontava a € 5.413 e € 12.645 per paziente nel periodo pre- e post-ricovero per HDV, rispettivamente (Figura 4).

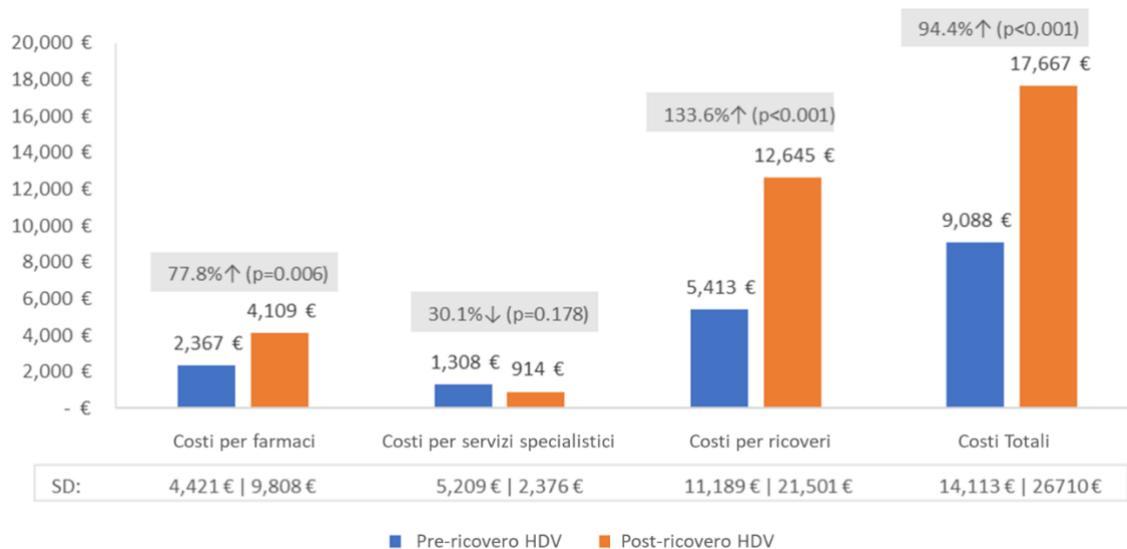


Figura 3: Costi sanitari medi diretti stimati da un'analisi real-world evidence in Italia, nel periodo 2015-2020.. SD; deviazione standard.

I risultati di questa analisi di dati *real-world* ha evidenziato un **elevato burden clinico ed economico nei pazienti ospedalizzati per HDV in Italia**. In particolare, la gestione di tali pazienti si associava a costi elevati e quelli relativi alle **ospedalizzazioni rappresentava il peso maggiore sul costo totale medio sostenuto dal SSN**. L'introduzione di nuove strategie terapeutiche rappresenterebbe un obiettivo clinico da raggiungere al fine di ridurre il *burden* clinico di questi pazienti e di contenere i costi a carico del SSN per la gestione della patologia.

In un **contesto a risorse finite**, finalizzato all'efficiamento dell'offerta assistenziale, la **generazione di evidenze** rappresenta uno strumento a supporto dei decisori sanitari nel processo di definizione del *budget*, inteso sia come la quantificazione delle risorse finanziarie ed organizzative necessarie sia come la formalizzazione del processo di erogazione del servizio assistenziale.

G. | LA DIMENSIONE SOCIALE DELLA MALATTIA E I BISOGNI INSODDISFATTI DEI PAZIENTI

Oltre al notevole carico clinico, HDV ha un **impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti** che ne sono affetti[78],[79].

Uno studio retrospettivo tedesco del 2017 di Stahmeyer et al. che ha incluso 117 partecipanti con HBV, di cui 16 con coinfezione da HDV, ha esaminato la qualità di vita (QoL), utilizzando il metodo del *trade-off* temporale (TTO) dell'EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D) e il metodo della scala analogica visiva (VAS) (dove un punteggio di 1 si riferisce alla salute perfetta e un punteggio di 0 alla morte). Tra i partecipanti con HDV, i punteggi QoL erano approssimativamente 0,81 e 0,64 per l'EQ-5D e la VAS, rispettivamente[79]. Lo stesso studio ha anche rilevato che le persone con HDV sperimentano una limitazione della QoL a causa della malattia, con il 52% delle persone che riportano una limitazione moderata, grave o molto grave della QoL relativa alla salute (HRQoL)[79]. In uno studio monocentrico del 2019 di Buti et al. che esaminava i punteggi riferiti dai pazienti (PROs) nelle persone con HDV cronica sottoposte a terapia con analoghi nucleosidici/nucleotidici (NA), le persone coinfezionate con l'HDV presentavano una maggiore compromissione dei punteggi PROs rispetto alle norme della popolazione, riferendo sintomi addominali più gravi ($p < 0,05$) e maggiore compromissione delle attività quotidiane ($p = 0,02$). Buti et al. hanno anche scoperto che in diverse valutazioni, come il punteggio di preoccupazione dal *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ; $p = 0,0118$), il benessere funzionale dal *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue instrument* (FACIT-F; $p = 0,0281$), e la compromissione delle attività dal *Work Productivity and Activity Impairment assessment* (WPAI; $p = 0,0029$) c'era una tendenza significativa a punteggi peggiori nei pazienti con HDV rispetto a quelli con HBV cronica[78].

Come precedentemente argomentato, quella tipicamente interessata da HDV è una **popolazione particolarmente fragile**, poiché, per le caratteristiche distintive della patologia, risulta composta principalmente da persone anziane o da immigrati, regolari e non, fascia di popolazione particolarmente svantaggiata poiché non sempre hanno accesso ai servizi nei tempi e nei modi che sarebbero necessari. Diversi gruppi di popolazione (utilizzatori di droghe per via iniettiva, pazienti emodializzati, *sex workers*, pazienti con infezioni da HCV e HIV) mostrano una maggiore prevalenza di anti-HDV e gli utilizzatori di sostanze per via endovenosa (IVDU) sono il gruppo a più alto rischio di HDV. Questo aspetto **pesa significativamente sia sulla diagnosi che sulla presa in carico**. Per questi pazienti l'accesso ai centri specializzati e l'aderenza al percorso terapeutico si profilano come particolarmente problematici.

La **diagnosi** di infezione da HDV viene effettuata abitualmente con la determinazione di specifici anticorpi anti-HDV e la presenza di anti-IgM riflette la replicazione in corso del virus. La replicazione di HDV è più efficacemente valutata attraverso la **determinazione dell'RNA del virus Delta (HDV-RNA)**. Tuttavia, ad oggi esiste una oggettiva difficoltà di accesso al test del HDV-RNA. Allo stato attuale,

infatti, nei LEA sono ricompresi unicamente i codici 91.20.5 “VIRUS EPATITE DELTA [HDV] ANTIGENE HDVAg” e 91.20.7 “VIRUS EPATITE DELTA [HDV] ANTICORPI IgG e IgM”[80]. Sebbene quindi nelle prestazioni in esenzione comprese nell’elenco 016 (Epatite Cronica attiva) sia inclusa l’estrazione di DNA/RNA dal sangue, non risulta tuttavia presente la possibilità di ricercare l’RNA del virus Delta. La rilevazione quantitativa dell’HDV-RNA andrebbe effettuata con metodo PCR *real-time* in campioni di plasma umano (costo medio di circa 90€). **Sarebbe utile ed importante che tale diagnostica venisse ricompresa nei LEA**, diventando così erogabile a carico del SSN. Ciò consentirebbe di semplificare la fase della diagnosi, superando alcune tra le principali difficoltà ad oggi esistenti.

Al di là degli aspetti più tecnici, va considerato che **parte della popolazione** affetta dalla patologia **talvolta non risulta consapevole** del proprio stato di infezione, soprattutto nel momento in cui non ha accesso alla Medicina Generale per la formulazione di un sospetto diagnostico.

È inoltre bene ricordare che, più in generale, la **diagnosi di HDV** ha un **impatto negativo sul benessere emotivo del paziente e del caregiver**. Uno studio qualitativo condotto in 17 paesi ha rilevato che le persone con HDV e i *caregiver* riferiscono di sentirsi preoccupati, scioccati, spaventati e incerti dopo aver ricevuto la diagnosi, il che può avere un potenziale impatto sulla capacità dei pazienti e dei *caregiver* di lavorare, svolgere attività quotidiane e mantenere ruoli sociali. Le persone riferiscono anche preoccupazioni legate alle barriere che ostacolano un’assistenza adeguata, come la povertà e l’accesso alle cure[81].

Per quanto concerne invece **la presa in carico**, è importante considerare come la gestione del paziente con HDV richieda il riferimento ad un centro specializzato, con potenziali difficoltà anche solo logistiche:

- nella fase dello *screening*, per l’esecuzione dei *test* e degli esami diagnostici,
- nella fase di somministrazione della terapia, quando quest’ultima verrà resa disponibile e
- nella fase post-trattamento, di *follow-up*.

Per questo motivo appare essenziale cercare di lavorare ad un’ottimizzazione degli accessi, in modo da aumentare le possibilità di una buona compliance alla terapia e di un’alta adesione all’intero percorso di presa in carico, dentro e fuori dal centro di riferimento.

In questo si inserisce il tema della **formazione e informazione di questi pazienti**, che si possono trovare a dover gestire una diagnosi potenzialmente spaventosa, senza avere gli strumenti pratici per gestirla e culturali per affrontarla. Per questo vanno pensate ed implementate strategie di approccio diversificate, capaci di arrivare al paziente.

H. I EPATITE DELTA: ASPETTI ETICI

Allo stato attuale (ultimo accesso a Pubmed del 30_05_22: Query search: [(ethic*) OR (bioethic*) OR (moral*)] AND [hepatitis Delta]) non risultano disponibili contributi specifici di taglio etico sulla HDV. Pertanto, ai fini dello sviluppo della presente analisi si è attinto sia dagli altri capitoli del presente *report* sia da una recentissima review di Odenwald e coll.[82].

Gli aspetti a valenza etica

Nella gestione delle patologie, soprattutto quelle croniche e rare come l'HDV, le implicazioni etiche sia a livello "bedside" sia di sanità pubblica risultano di primaria importanza, anche considerandone le importanti complicanze cliniche.

Quando ci riferiamo nello specifico all'HDV vanno considerati almeno quattro aspetti eticamente rilevanti[83]:

1. *le indicazioni mediche*. Nel valutare l'eticità della gestione clinica di una patologia occorre anzitutto verificare le tecnologie diagnostiche, terapeutiche e di follow up disponibili.

Nella patologia in oggetto[82]:

- a. la prima diagnosi viene fatta abitualmente attraverso la determinazione degli anticorpi anti-HDV e dell'RNA virale (di recente implementata dalla *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*), anche se manca ancora sia una standardizzazione univoca dei test diagnostici sia una omogenea disponibilità degli stessi su scala globale;
- b. manca ancora una standardizzazione definitiva degli indici di monitoraggio/remissione della patologia;
- c. da un punto di vista terapeutico, ad oggi non è ancora disponibile un trattamento efficace approvato per i pazienti affetti da HDV;
- d. La vaccinazione per HBV rappresenta un presidio decisivo. In Italia tale vaccinazione è obbligatoria dal 1991.

Pertanto, da un punto di vista etico, occorre che in generale la **ricerca in campo preventivo/diagnostico-terapeutico venga potenziata**. In particolare, è necessario che i rischi cui vengono esposti i pazienti siano i minori possibili e risultino comunque inferiori rispetto ai benefici attesi da un determinato trattamento/accertamento diagnostico. Dunque, le scelte terapeutiche per il paziente con HDV sono chiamate a soddisfare in primis il principio di beneficiabilità-non maleficità, alla luce della *evidence-based medicine*. Accertato positivamente il profilo efficacia/sicurezza di un trattamento/accertamento diagnostico, diventa cruciale il ruolo del paziente.

2. *Le preferenze del paziente.* Qualsiasi atto medico richiede la libera e volontaria adesione del paziente al trattamento proposto, esplicitata attraverso il consenso informato. Ciò vale anche per il trattamento della HDV. Ha pertanto rilevanza etica l'istanza relativa al **rispetto della libertà di scelta e, contestualmente, della responsabilità in capo al soggetto cui proporre un piano di cure.** Infatti, il fondamento etico (prima che deontologico e giuridico) di qualsiasi atto medico-sanitario è rappresentato dalla relazione operatore sanitario-paziente, basata sulla "beneficenza nella fiducia" [84].

All'interno di questa relazione assume fondamentale importanza un adeguato tempo di informazione, da improntare a criteri di correttezza, qualità, comprensibilità[85],[86], allo scopo di consentire al soggetto di potersi sottoporre al piano diagnostico-terapeutico con piena consapevolezza per la promozione della propria salute e della qualità della vita. Il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare[85].

La fondazione etica dell'obbligo da parte del medico -riferimento competente e autorevole anche dal punto di vista dell'informazione- di chiedere il consenso della persona alla terapia è fondata sul riconoscimento della dignità individuale alla quale si coordina il cosiddetto "principio di autonomia" entro il limite rappresentato dal bene-vita. Tale fondazione è fatta propria, fra l'altro, sia dalla Costituzione Italiana (art. 32 e 13)[87] sia dalla corrente revisione (2014, modificata il 19.5.2016) del Codice di Deontologia Medica della FNOM-CeO (artt. 33-37)[86], sia dal Codice Penale[88] (art. 50, Consenso dell'avente diritto).

Il paziente deve pertanto ricevere informazioni volte sia ad assicurare un suo consapevole, libero e volontario consenso al piano diagnostico e di cura, sia a garantire una adeguata aderenza nel tempo ai trattamenti proposti sia ad iniziative di formazione/training a stili di vita compatibili con la condizione clinica in oggetto. Rispetto alle preferenze del paziente, infatti, l'informazione e l'educazione della persona malata rappresentano un fattore essenziale per la eticità dell'impiego di un determinato intervento sanitario. In altri termini, si tratta di riconoscere l'autonomia responsabile del paziente nella gestione della sua salute.

Per tali ragioni, va anche ribadita la necessità di adeguate e periodiche campagne di informazione sociale sull'HDV (caratteristiche, modalità di trasmissione, prevenzione, diagnosi, decorso clinico e terapia). Va infine segnalato che la comunicazione sociale dovrebbe allertare la popolazione infetta sul fatto che essa potrebbe risultare inconsapevole sul proprio stato infettivo.

3. la *qualità della vita* (QoL). Essa rappresenta la **misura multidimensionale** (comprensiva dei fattori fisici, psicologici e sociali) **dello stato di salute della persona.**

La QoL trova una sua emblematica esplicitazione nei *Patient-reported outcomes* (PROM) e nei *Patient-reported experience measures* (PREM)[89],[90]. Negli ultimi decenni, infatti, il punto di vista

del paziente è stato sempre più incorporato in una visione più ampia e generale della salute, ritenendo che il paziente possa giocare un ruolo decisivo nell'indirizzare il gruppo curante e valutare alcuni aspetti soggettivamente peculiari della propria salute e della relativa QoL. Pertanto, l'integrazione del punto di vista del medico (in relazione alle indicazioni mediche) con le preferenze del paziente è necessaria ad una valutazione complessiva e più affidabile dello stato di salute, basata sulla clinica, ma anche su valutazioni direttamente espresse dal paziente in relazione alla accettabilità del trattamento, particolarmente dal punto di vista della sua gravosità (ad es., invasività, effetti collaterali, ecc.). Nel caso in oggetto, l'HDV impatta fortemente sulla QoL [110-112, 114], segnatamente in termini di preoccupazione, spavento, tratti depressivi e compromissione delle attività quotidiane (per ulteriori dettagli cfr. al riguardo la sezione G. del presente documento). Da segnalare, infine, che anche la QoL dei caregiver viene inficiata negativamente.

4. *Giustizia distributiva ed equo accesso ai servizi sanitari.* In generale, le istanze di giustizia commutativa/distributiva alla luce dei valori del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, di ispirazione egualitaria, e della Deontologia medica richiedono il perseguimento **dell'equità di accesso senza discriminazione alcuna ai servizi di cura, prevenzione, riabilitazione e, al contempo, la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti**, e dunque che l'impiego di un determinato trattamento sanitario favorisca una equa allocazione delle risorse disponibili[92],[93]. Per quanto attiene alla patologia in oggetto, l'accesso ai servizi di cura così come l'*adherence* ai piani terapeutici risulta problematica, a motivo della fragilità della popolazione coinvolta (persone anziane, immigrati, regolari, utilizzatori di droghe per via iniettiva, pazienti emodializzati, *sex workers*, pazienti con infezioni da HCV e HIV [5,6]). Anche l'equo accesso ai servizi di *screening*/diagnostici registra difficoltà a causa di pratiche di screening eterogenee e non standardizzate nonché dei limiti tecnici e dell'inaccessibilità dei test in molte aree [6,8,35]. Inoltre, dal punto di vista della rimborsabilità da parte del SSN/SSR, allo stato i LEA disponibili non prevedono la ricerca del virus Delta nell'RNA dal sangue. Dunque, tale prestazione non è a carico del SSN/SSR [80]. Pertanto, la verifica puntuale dell'equo accesso ai centri specializzati per l'HDV appare cruciale in vista sia di una efficace presa in carico dei pazienti sia della *adherence* del paziente al piano di cure.

Inoltre, al momento, mancano ancora valutazioni economiche esaustive che profilino sia i costi diretti sia quelli indiretti in Italia[76],[69]. La letteratura internazionale disponibile[69],[70],[71],[72],[73] segnala che l'HDV comporta significativi costi a carico dei Servizi sanitari ed un maggiore consumo di risorse sanitarie e di costi associati rispetto ai soggetti con solo HBV. I programmi di vaccinazione universali per l'epatite sono efficaci, ma costosi, dunque problematici per regioni del globo con risorse limitate. Diventa pertanto una esigenza etica rilevante in termini di equità e di giustizia distributiva mettere a disposizione risorse per implementare piani vaccinali antiepatitici anche nei Paesi "*low income*". Nel nostro Paese è stato invece dimostrato l'impatto economico positivo della vaccinazione universale antiepatite B[76].

Un contributo importante al riguardo può essere fornito dalle analisi di dati *real-world*. Come si legge nel capitolo “F.” del presente report (Epatite Delta – *Real World Evidence* sul consumo di risorse sanitarie nella gestione dei pazienti ospedalizzati in Italia), i primi dati disponibili hanno “evidenziato un elevato burden clinico ed economico nei pazienti ospedalizzati per HDV in Italia. In particolare, la gestione di tali pazienti si associava a costi elevati e quelli relativi alle ospedalizzazioni rappresentava il peso maggiore sul costo totale medio sostenuto dal SSN. L’introduzione di nuove strategie terapeutiche rappresenterebbe un obiettivo clinico da raggiungere al fine di ridurre il burden clinico di questi pazienti e di contenere i costi a carico del SSN per la gestione della patologia”.

Sul piano economico, pertanto, rimane da approfondire l’entità del carico sanitario associato all’HDV in Italia.

L’equo accesso alle cure riguarda poi sia lo *standard-of-care* sia i trattamenti innovativi. Con particolare attenzione all’innovazione tecnologica in biomedicina, la ricerca individua continuamente nuovi dispositivi e nuove terapie, e ciò risulta valido anche per l’HDV. È dunque necessario comparare lo *standard-of-care* con l’innovazione tecnologica che via via si rendesse disponibile, ai fini della valutazione di eventuale superiorità della seconda sulla prima, e della sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa, per garantire la rimborsabilità a carico del SSN e un equo accesso alle cure.

Lo strumento elettivo per tale valutazione è rappresentato dall’*health technology assessment* (HTA), metodologia multidisciplinare consolidata a livello internazionale, inclusiva sia dei domini tecnici (analisi di efficacia/sicurezza, analisi economica ed organizzativa) sia dei domini ELSI (analisi di impatto, etico, giuridico e sociale)[94],[95],[96],[97],[98],[99],[100], in una prospettiva *patient-centred*[101],[102],[103],[104],[99]. Tali strumenti risultano indispensabili anche per le ormai imminenti tecnologie sanitarie innovative per il trattamento della l’HDV. Va anche segnalato che al momento non esistono disponibili in letteratura specifici report di HTA (ultimo accesso a Pubmed del 22.6.22: Query Search: [(health technology assessment) OR (hta)] AND (hepatitis Delta)).

Infine, sempre da un punto di vista della giustizia distributiva, assume un ruolo rilevante:

- la sorveglianza epidemiologica anche dei soggetti infetti immigrati provenienti da aree endemiche per HDV.
- La prevenzione della HBV dalla quale dipende strettamente l’HDV.
- La gestione delle liste di attesa per i trapianti di fegato.
- Il continuo monitoraggio della sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa finalizzata al mantenimento dell’accesso alle cure per i pazienti con HDV, attraverso l’utilizzo degli studi di *real world evidence* (RWE).
- Lo sviluppo di processi di HTA specificamente dedicati sia ai nuovi trattamenti sia ai pathway clinico-organizzativi relativi all’HDV.

I. | CONCLUSIONI E CALL TO ACTION

Come già richiamato nella Premessa Metodologica, questo documento si profila come un primo tentativo di fare il punto sull'attuale gestione dell'HDV, le sue caratteristiche, l'impatto sui pazienti, i costi associati alla patologia e i *need* ad oggi ancora insoddisfatti. Il documento evidenzia diversi aspetti su cui lavorare, a beneficio dei pazienti affetti da HBV.

In considerazione della gravità della patologia, occorre, innanzitutto, incrementarne l'*awareness* sia nei confronti degli operatori sanitari che degli altri *stakeholder*.

Dato l'insufficiente tasso di *sceening* per HDV nei soggetti con infezione da HBV, è indispensabile assicurare la ricerca dell'anti-HDV in tutti i pazienti HBsAg positivi almeno alla diagnosi (eventualmente anche con test riflesso) o in occasione di riacutizzazioni di epatite. Questo anche alla luce dei nuovi trattamenti antivirali in arrivo.

In particolare, lo screening per HBsAg andrebbe eseguito in tutte le popolazioni a rischio, come le persone che vivono con infezione da HIV, i soggetti con storia di uso di droghe per via endovenosa, le persone con malattie sessualmente trasmesse, specie se non vaccinate e tutti i soggetti HBsAg positivi (alla diagnosi ed in presenza di riacutizzazione di epatite virale) dovrebbero essere sottoposti a screening per anticorpi anti HDV.

In tutti i soggetti con reattività anti HDV andrebbe facilitata la ricerca di reattività per HDV-RNA, predisponendo, viste le particolarità del test, una rete "*hub & spoke*" di laboratori a livello regionale e senza costi aggiuntivi per i pazienti.

Occorrerebbe, infine, promuovere e facilitare la presa in carico dei pazienti con infezione attiva da HDV da parte di centri epatologici di secondo o terzo livello. Andrebbe ad esempio organizzata una rete locale, che possa prevedere una valutazione in collaborazione con i centri per il trapianto di fegato dei pazienti con infezione da HDV e cirrosi scompensata o epatocarcinoma.

La strada verso una cura ottimale per il paziente con HDV è ancora lunga e non priva di ostacoli, che possono essere gradualmente superati solo partendo dall'informazione, dalla condivisione, dal confronto e dal continuo monitoraggio dell'impatto socio-etico nella popolazione.

J. | ABBREVIAZIONI

ACLF	<i>Acute-on-Chronic Liver Failure</i>
aHR	Rischio Relativo aggiustato (<i>adjusted Hazard Ratio</i>)
AISF	Associazione Italiana per lo Studio del Fegato
CHD	Epatite Delta cronica (<i>Chronic Delta Hepatitis</i>)
CI	Intervallo di confidenza
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimension
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue instrument
FDA	Food and Drug Administration
HBsAg	Antigene di superficie dell'epatite B
HBV	Virus dell'Epatite B
HCC	Epatocarcinoma
HCV	Virus dell'Epatite C
HDV	Virus dell'Epatite Delta (<i>Hepatitis Delta Virus</i>)
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana
HRQoL	QoL relativa alla salute
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
LT	Trapianto di fegato (<i>liver transplantation</i>)
MMG	Medico di Medicina Generale
PRO	Punteggi riportati dai pazienti (<i>Patient Reported Outcomes</i>)
QoL	Qualità della Vita (<i>Quality of Life</i>)
RAAS	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone
RNA	Acido ribonucleico (<i>RiboNucleic Acid</i>)
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
TTO	Trade-off temporale
VAS	sScala analogica visiva
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment assessment

K. | BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Rizzetto *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*, vol. 18, no. 12, pp. 997–1003, Dec. 1977, doi: 10.1136/gut.18.12.997.
- [2] P. Farci and G. Anna Niro, “Current and Future Management of Chronic Hepatitis D.,” *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, vol. 14, no. 6, pp. 342–351, Jun. 2018, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30166948>.
- [3] P. Farci and G. Niro, “Clinical Features of Hepatitis D,” *Semin. Liver Dis.*, vol. 32, no. 03, pp. 228–236, Aug. 2012, doi: 10.1055/s-0032-1323628.
- [4] F. Negro, “Hepatitis D Virus Coinfection and Superinfection,” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 4, no. 11, pp. a021550–a021550, Nov. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a021550.
- [5] WHO, “Hepatitis D.” <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>.
- [6] A. J. Stockdale *et al.*, “The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis,” *J. Hepatol.*, vol. 73, no. 3, pp. 523–532, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
- [7] H. Wedemeyer and M. P. Manns, “Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 1, pp. 31–40, Jan. 2010, doi: 10.1038/nrgastro.2009.205.
- [8] M. Rizzetto, S. Hamid, and F. Negro, “The changing context of hepatitis D,” *J. Hepatol.*, vol. 74, no. 5, pp. 1200–1211, May 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014.
- [9] J. Grabowski and H. Wedemeyer, “Hepatitis Delta: Immunopathogenesis and Clinical Challenges,” *Dig. Dis.*, vol. 28, no. 1, pp. 133–138, 2010, doi: 10.1159/000282076.
- [10] P. Piantino, “Markers tumorali in gastroenterologia,” no. Markers tumorali in gastroenterologia, 1988.
- [11] Y.-H. HUANG, J.-C. WU, W.-Y. SHENG, T.-I. HUO, F.-Y. CHANG, and S.-D. LEE, “Diagnostic value of anti-hepatitis D virus (HDV) antibodies revisited: A study of total and IgM anti-HDV compared with detection of HDV-RNA by polymerase chain reaction,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 1, pp. 57–61, Jan. 1998, doi: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00546.x.
- [12] I. TAMURA *et al.*, “Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: A study from Kure, Japan,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 8, no. 5, pp. 433–436, Oct. 1993, doi: 10.1111/j.1440-1746.1993.tb01543.x.
- [13] R. Romeo *et al.*, “A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma,” *Gastroenterology*, vol. 136, no. 5, pp. 1629–1638, May 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.052.
- [14] G. Fattovich *et al.*, “Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Type B,” *J. Infect. Dis.*, vol. 155, no. 5, pp. 931–935, May 1987, doi: 10.1093/infdis/155.5.931.
- [15] G. Fattovich, “Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B,” *Gut*, vol. 46, no. 3, pp. 420–426, Mar. 2000, doi: 10.1136/gut.46.3.420.
- [16] A. U. Toukan *et al.*, “The epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus (delta) infection in Jordan,” *Hepatology*, vol. 7, no. 6, pp. 1340–1345, Nov. 1987, doi: 10.1002/hep.1840070627.
- [17] T. Kushner, M. Serper, and D. E. Kaplan, “Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes,” *J. Hepatol.*, vol. 63, no. 3, pp. 586–592, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.025.
- [18] J. Ji, K. Sundquist, and J. Sundquist, “A Population-Based Study of Hepatitis D Virus as Potential Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 104, no. 10, pp. 790–792, May 2012, doi: 10.1093/jnci/djs168.
- [19] Z. Abbas, “Hepatitis D and hepatocellular carcinoma,” *World J. Hepatol.*, vol. 7, no. 5, p. 777, 2015, doi: 10.4254/wjh.v7.i5.777.
- [20] T. Datfar, M. Doulberis, A. Papaefthymiou, I. N. Hines, and G. Manzini, “Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma: State of the Art,” *Pathogens*, vol. 10, no. 11, p. 1366, Oct. 2021, doi: 10.3390/pathogens10111366.
- [21] S. Coghill, J. McNamara, M. Woods, and K. Hajkovicz, “Epidemiology and clinical outcomes of

- hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 74, pp. 123–127, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.005.
- [22] C. Béguelin *et al.*, "Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients," *J. Hepatol.*, vol. 66, no. 2, pp. 297–303, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.007.
- [23] M. Buti *et al.*, "Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study," *J. Viral Hepat.*, vol. 18, no. 6, pp. 434–442, Jun. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x.
- [24] G. A. Niro *et al.*, "Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study," *J. Hepatol.*, vol. 53, no. 5, pp. 834–840, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.008.
- [25] A. Wranke *et al.*, "Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions worldwide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN)," *Liver Int.*, vol. 38, no. 5, pp. 842–850, May 2018, doi: 10.1111/liv.13604.
- [26] C. Su *et al.*, "Genotypes and Viremia of Hepatitis B and D Viruses Are Associated With Outcomes of Chronic Hepatitis D Patients," *Gastroenterology*, vol. 130, no. 6, pp. 1625–1635, May 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.035.
- [27] A. Wranke *et al.*, "Anti-HDV IgM as a Marker of Disease Activity in Hepatitis Delta," *PLoS One*, vol. 9, no. 7, p. e101002, Jul. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0101002.
- [28] A. Olivero *et al.*, "Clinical Application of Droplet Digital PCR for Hepatitis Delta Virus Quantification," *Biomedicines*, vol. 10, no. 4, p. 792, Mar. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10040792.
- [29] N. Mentha, S. Clément, F. Negro, and D. Alfaiate, "A review on hepatitis D: From virology to new therapies," *J. Adv. Res.*, vol. 17, pp. 3–15, May 2019, doi: 10.1016/j.jare.2019.03.009.
- [30] B. Coco *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.*, vol. 54, pp. S15–S16, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.dld.2022.01.030.
- [31] E. Sagnelli *et al.*, "The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy," *J. Hepatol.*, vol. 15, no. 1–2, pp. 211–215, May 1992, doi: 10.1016/0168-8278(92)90038-Q.
- [32] E. Sagnelli *et al.*, "Decrease in HDV endemicity in Italy," *J. Hepatol.*, vol. 26, no. 1, pp. 20–24, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0168-8278(97)80004-9.
- [33] G. Gaeta, "Chronic Hepatitis D: A Vanishing Disease? An Italian Multicenter Study," *Hepatology*, vol. 32, no. 4, pp. 824–827, Oct. 2000, doi: 10.1053/jhep.2000.17711.
- [34] P. A. Shah, S. Choudhry, K. J. C. Reyes, and D. T. Y. Lau, "An update on the management of chronic hepatitis D," *Gastroenterol. Rep.*, vol. 7, no. 6, pp. 396–402, Dec. 2019, doi: 10.1093/gastro/goz052.
- [35] C. Koh, T. Heller, and J. S. Glenn, "Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D," *Gastroenterology*, vol. 156, no. 2, pp. 461–476.e1, Jan. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.058.
- [36] H. Sharafi, M. S. Rezaee-Zavareh, S. M. Miri, and S. M. Alavian, "Global Distribution of Hepatitis D Virus Genotypes: A Systematic Review," *Hepat. Mon.*, vol. 20, no. 2, Mar. 2020, doi: 10.5812/hepatmon.102268.
- [37] J.-C. Wu, "Functional and Clinical Significance of Hepatitis D Virus Genotype II Infection," in *Hepatitis Delta Virus*, Springer Berlin Heidelberg, pp. 173–186.
- [38] M. Spaan *et al.*, "Hepatitis delta genotype 5 is associated with favourable disease outcome and better response to treatment compared to genotype 1," *J. Hepatol.*, vol. 72, no. 6, pp. 1097–1104, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.028.
- [39] Z. Miao *et al.*, "Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection," *J. Infect. Dis.*, vol. 221, no. 10, pp. 1677–1687, Apr. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiz633.
- [40] D.-T. Shen, D.-Z. Ji, H.-Y. Chen, H. Goyal, S. Pan, and H.-G. Xu, "Hepatitis D: not a rare disease anymore: global update for 2017–2018," *Gut*, vol. 69, no. 4, pp. 786–788, Apr. 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2019-318691.
- [41] A. Turcanu *et al.*, "Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies," *Rom. J. Intern. Med.*, vol. 57, no. 1, pp. 37–46, Mar. 2019, doi: 10.2478/rjim-2018-0026.
- [42] L. Gheorghe *et al.*, "Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors," *J. Gastrointest. Liver Dis.*, vol. 24, no. 4, pp. 413–421, Dec. 2015, doi: 10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv.
- [43] M. Rizzetto and S. Hamid, "The medical impact of hepatitis D virus infection in Asia and Africa; time

- for a reappraisal," *Liver Int.*, vol. 41, no. 1, pp. 16–19, Jan. 2021, doi: 10.1111/liv.14729.
- [44] L. L. Gustafsson, B. Schildt, and K. Jacobsen, "Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden.," *Br. J. Anaesth.*, vol. 54, no. 5, pp. 479–86, May 1982, doi: 10.1093/bja/54.5.479.
- [45] T. Stroffolini *et al.*, "Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium," *J. Viral Hepat.*, vol. 27, no. 9, pp. 941–947, Sep. 2020, doi: 10.1111/jvh.13310.
- [46] M. Rizzetto, "Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 5, no. 7, p. a021576, Jul. 2015, doi: 10.1101/cshperspect.a021576.
- [47] S. A. Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F., *Hepatitis Delta virus infection: clinical and epidemiological aspects*, Viral Hepa. New York, 1988.
- [48] G. U. R. Italiana, "Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B. (GU Serie Generale n.127 del 01-06-1991)," 1991. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1991/06/01/091G0201/sg>.
- [49] T. Stroffolini *et al.*, "Acute Delta Hepatitis in Italy spanning three decades (1991–2019): Evidence for the effectiveness of the hepatitis B vaccination campaign," *J. Viral Hepat.*, vol. 29, no. 1, pp. 78–86, Jan. 2022, doi: 10.1111/jvh.13620.
- [50] G. Brancaccio *et al.*, "The present profile of chronic hepatitis B virus infection highlights future challenges," *Dig. Liver Dis.*, vol. 51, no. 3, pp. 438–442, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.dld.2018.09.008.
- [51] "La Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali." <https://www.progettopiter.it> (accessed Apr. 28, 2022).
- [52] G. Brancaccio *et al.*, "Hepatitis delta coinfection in persons with HIV: misdiagnosis and disease burden in Italy," *Pathog. Glob. Health*, pp. 1–9, Mar. 2022, doi: 10.1080/20477724.2022.2047551.
- [53] R. annuale al P. sul fenomeno delle tossicodipendenze in I. anno 2022 (dati 2021), "Dipartimento per le Politiche Antidroga," [Online]. Available: <https://www.politicheantidroga.gov.it/it/attivita/relazioni-annuali-al-parlamento/relazione-annuale-al-parlamento-sul-fenomeno-delle-tossicodipendenze-in-italia-anno-2022-dati-2021/>.
- [54] G. Brancaccio, A. Vitale, G. Signoriello, G. B. Gaeta, and U. Cillo, "Changing indications for liver transplant: slow decline of hepatitis viruses in Italy," *Infect. Dis. (Auckl.)*, vol. 52, no. 8, pp. 557–562, Aug. 2020, doi: 10.1080/23744235.2020.1763453.
- [55] J.-H. Bockmann *et al.*, "High rates of cirrhosis and severe clinical events in patients with HBV/HDV coinfection: longitudinal analysis of a German cohort," *BMC Gastroenterol.*, vol. 20, no. 1, p. 24, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12876-020-1168-9.
- [56] D. Roulot *et al.*, "Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta," *J. Hepatol.*, vol. 73, no. 5, pp. 1046–1062, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.038.
- [57] M. Nouredin and R. Gish, "Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery," *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 16, no. 1, p. 365, Jan. 2014, doi: 10.1007/s11894-013-0365-x.
- [58] G. Fattovich, "Natural History and Prognosis of Hepatitis B," *Semin. Liver Dis.*, vol. 23, no. 1, pp. 047–058, 2003, doi: 10.1055/s-2003-37590.
- [59] R. H. Westbrook and G. Dusheiko, "Natural history of hepatitis C," *J. Hepatol.*, vol. 61, no. 1, pp. S58–S68, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- [60] P. Axley, S. Mudumbi, S. Sarker, Y.-F. Kuo, and A. Singal, "Patients with stage 3 compared to stage 4 liver fibrosis have lower frequency of and longer time to liver disease complications," *PLoS One*, vol. 13, no. 5, p. e0197117, May 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0197117.
- [61] H. Kamal *et al.*, "Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes," *Hepatology*, vol. 72, no. 4, pp. 1177–1190, Oct. 2020, doi: 10.1002/hep.31214.
- [62] D. Alfaiate, S. Clément, D. Gomes, N. Goossens, and F. Negro, "Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies," *J. Hepatol.*, vol. 73, no. 3, pp. 533–539, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.030.
- [63] R. RANSFORD, "Effect on outcome of the lengthening waiting list for liver transplantation," *Gut*, vol. 47, no. 3, pp. 441–443, Sep. 2000, doi: 10.1136/gut.47.3.441.

- [64] W. R. Kim *et al.*, “Deaths on the liver transplant waiting list: An analysis of competing risks,” *Hepatology*, vol. 43, no. 2, pp. 345–351, Feb. 2006, doi: 10.1002/hep.21025.
- [65] H. Muhammad, A. Tehreem, M. B. Hammami, P.-S. Ting, R. Idilman, and A. Gurakar, “Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes,” *World J. Hepatol.*, vol. 13, no. 3, pp. 291–299, Mar. 2021, doi: 10.4254/wjh.v13.i3.291.
- [66] L. Hansen, Y. Yan, and S. J. Rosenkranz, “The Power of The Liver Transplant Waiting List: A Case Presentation,” *Am. J. Crit. Care*, vol. 23, no. 6, pp. 510–515, Nov. 2014, doi: 10.4037/ajcc2014399.
- [67] P. Husen *et al.*, “Risk Factors for High Mortality on the Liver Transplant Waiting List in Times of Organ Shortage: A Single-Center Analysis,” *Ann. Transplant.*, vol. 24, pp. 242–251, May 2019, doi: 10.12659/AOT.914246.
- [68] M. Clinic, “Liver Transplantation.” <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/liver-transplant/about/pac-20384842>.
- [69] M. I. Elsaid, Y. Li, T. John, N. Narayanan, C. Catalano, and V. K. Rustgi, “Economic and Health Care Burdens of Hepatitis Delta: A Study of Commercially Insured Adults in the United States,” *Hepatology*, vol. 72, no. 2, pp. 399–411, Aug. 2020, doi: 10.1002/hep.31055.
- [70] A. Goyal and J. M. Murray, “Cost-Effectiveness of Peg-Interferon, Interferon and Oral Nucleoside Analogues in the Treatment of Chronic Hepatitis B and D Infections in China,” *Clin. Drug Investig.*, vol. 36, no. 8, pp. 637–648, Aug. 2016, doi: 10.1007/s40261-016-0409-8.
- [71] P. Wasuwanich, C. W. Striley, S. Kamili, E. H. Teshale, E. C. Seaberg, and W. Karnsakul, “Hepatitis D-associated hospitalizations in the United States: 2010–2018,” *J. Viral Hepat.*, vol. 29, no. 3, pp. 218–226, Mar. 2022, doi: 10.1111/jvh.13645.
- [72] G. La Torre *et al.*, “Economic evaluation of HBV vaccination: A systematic review of recent publications (2000-2013).” *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 12, no. 9, pp. 2299–311, 2016, doi: 10.1080/21645515.2016.1166328.
- [73] et al. Mur RE, Cañada JL, Barbosa MS, “Recommendations for the better management of Hepatitis B in Spain,” *Rev Esp Sanid Penit*, vol. 11, pp. 87–94, 2009.
- [74] A. Goyal and J. M. Murray, “Roadmap to control HBV and HDV epidemics in China,” *J. Theor. Biol.*, vol. 423, pp. 41–52, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jtbi.2017.04.007.
- [75] S. C. Nwokediuko, “Chronic Hepatitis B: Management Challenges in Resource-Poor Countries,” *Hepat. Mon.*, vol. 11, no. 10, pp. 786–793, Sep. 2011, doi: 10.5812/kowsar.1735143X.757.
- [76] S. Boccalini *et al.*, “Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: an a posteriori evaluation and forecast of future benefits.” *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 9, no. 5, pp. 1119–28, May 2013, doi: 10.4161/hv.23827.
- [77] E. C. Mennini FS e Sciattella P, “Elaborazioni su dati SDO.” 2022.
- [78] M. Buti *et al.*, “Chronic hepatitis D associated with worse patient-reported outcomes than chronic hepatitis B,” *JHEP Reports*, vol. 3, no. 3, p. 100280, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100280.
- [79] J. Stahmeyer, H. Becker, A. Orlemann, C. Krauth, M. Manns, and H. Wedemeyer, “HBV-Infektionen in Deutschland – Versorgungskosten in einem Real-life-Setting,” *Z. Gastroenterol.*, vol. 55, no. 11, pp. 1103–1112, Nov. 2017, doi: 10.1055/s-0043-118539.
- [80] Ministero della Salute, “Elenco malattie e condizioni croniche e invalidanti - Allegato 8 LEA.” <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=12&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>.
- [81] P. Kumar, C. Freeland, S. Bodor, S. Farrell, C. Cohen, and R. Frasso, “Needs of Individuals Living With Hepatitis Delta Virus and Their Caregivers, 2016–2019,” *Prev. Chronic Dis.*, vol. 17, p. 200324, Dec. 2020, doi: 10.5888/pcd17.200324.
- [82] M. A. Odenwald and S. Paul, “Viral hepatitis: Past, present, and future,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 28, no. 14, pp. 1405–1429, Apr. 2022, doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
- [83] W. W. Jonsen AR, Siegler M, “Etica clinica : un approccio pratico alle decisioni etiche in medicina clinica,” *McGraw-Hill: Milano*, 2003.
- [84] T. D. Pellegrino ED, “For the patient’s good: the restoration of beneficence in health care.,” *Cambridge Oxford Univ. Press*, 1988.
- [85] Comitato Nazionale per la Bioetica, “Informazione e consenso all’atto medico,” *Pres. del Cons. dei Minist. Dip. per l’Informazione e l’Editoria*, 1992.

- [86] F. N. degli O. dei M.-C. e O. (FNOMCeO), "Codice di Deontologia medica," 2014. .
- [87] "Costituzione italiana." <https://www.senato.it/istituzione/la-costituzione>.
- [88] "Codice penale.," [Online]. Available: <https://www.altalex.com/documents/codici-altalex/2014/10/30/codice-penale>.
- [89] P. Refolo, R. Minacori, V. Mele, D. Sacchini, and A. G. Spagnolo, "Patient-reported outcomes (PROs): the significance of using humanistic measures in clinical trial and clinical practice.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 16, no. 10, pp. 1319–23, Oct. 2012, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104647>.
- [90] D. Rozario, "How well do we do what we do, and how do we know it? The importance of patient-reported experience measures in assessing our patients' experience of care," *Can. J. Surg.*, vol. 62, no. 1, pp. E7–E9, Feb. 2019, doi: 10.1503/cjs.006618.
- [91] O. Dagli, "Depression scores of delta hepatitis patients treated with pegylated interferon alfa," 2018. <https://www.semanticscholar.org/paper/Depression-scores-of-delta-hepatitis-patients-with-Dagli-Mutlu/0164eed872e54ee3de08a23dad98ce1a8f905a3d>.
- [92] P. L., "Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie," *Med. e Morale*, vol. 5, pp. 901–921, 1996.
- [93] R. P. Sacchini D., "Per un rapporto di buon vicinato tra economia sanitaria ed etica," *Med. e Morale*, vol. 4, pp. 759–793, 2006.
- [94] Eu. J. A. 2, "Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0 for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies. 2016," 2016. .
- [95] G. J. Van der Wilt, R. Reuzel, and H. D. Banta, "The ethics of assessing health technologies.," *Theor. Med. Bioeth.*, vol. 21, no. 1, pp. 103–15, Jan. 2000, doi: 10.1023/a:1009934700930.
- [96] D. Sacchini, A. Viridis, P. Refolo, M. Pennacchini, and I. Carrasco de Paula, "Health technology assessment (HTA): ethical aspects," *Med. Heal. Care Philos.*, vol. 12, no. 4, pp. 453–457, Nov. 2009, doi: 10.1007/s11019-009-9206-y.
- [97] I. Pasternack *et al.*, "Testing the HTA Core Model: Experiences from two pilot projects," *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 25, no. S2, pp. 21–27, Dec. 2009, doi: 10.1017/S026646230999064X.
- [98] N. Assasi, L. Schwartz, J.-E. Tarride, K. Campbell, and R. Goeree, "Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review," *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 14, no. 2, pp. 203–220, Apr. 2014, doi: 10.1586/14737167.2014.894464.
- [99] P. Lehoux and B. Williams-Jones, "Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment," *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 23, no. 1, pp. 9–16, Jan. 2007, doi: 10.1017/S0266462307051513.
- [100] A. K. Stich *et al.*, "Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review," *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 35, no. 2, pp. 99–105, Mar. 2019, doi: 10.1017/S0266462319000102.
- [101] K. Facey *et al.*, "Patients' perspectives in health technology assessment: A route to robust evidence and fair deliberation," *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 26, no. 3, pp. 334–340, Jul. 2010, doi: 10.1017/S0266462310000395.
- [102] Hansen H.P., "The patient," in *Health Technology Assessment Handbook Danish Centre for Health Technology Assessment, The National Board of Health: Copenhagen*, 2007, pp. 104–106.
- [103] J. F. P. Bridges and C. Jones, "Patient-based health technology assessment: A vision of the future," *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 23, no. 1, pp. 30–35, Jan. 2007, doi: 10.1017/S0266462307051549.
- [104] K. M. Facey, "Patient involvement in HTA: What added value?," *Pharm. Policy Law*, vol. 13, no. 3,4, pp. 245–251, 2011, doi: 10.3233/PPL-2011-0329.

