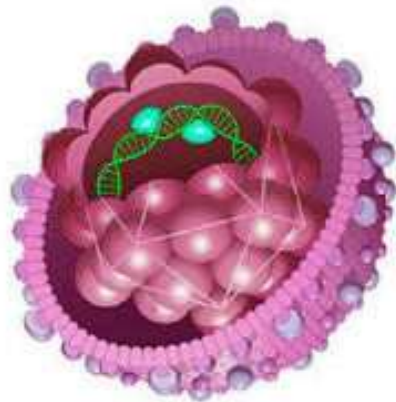


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

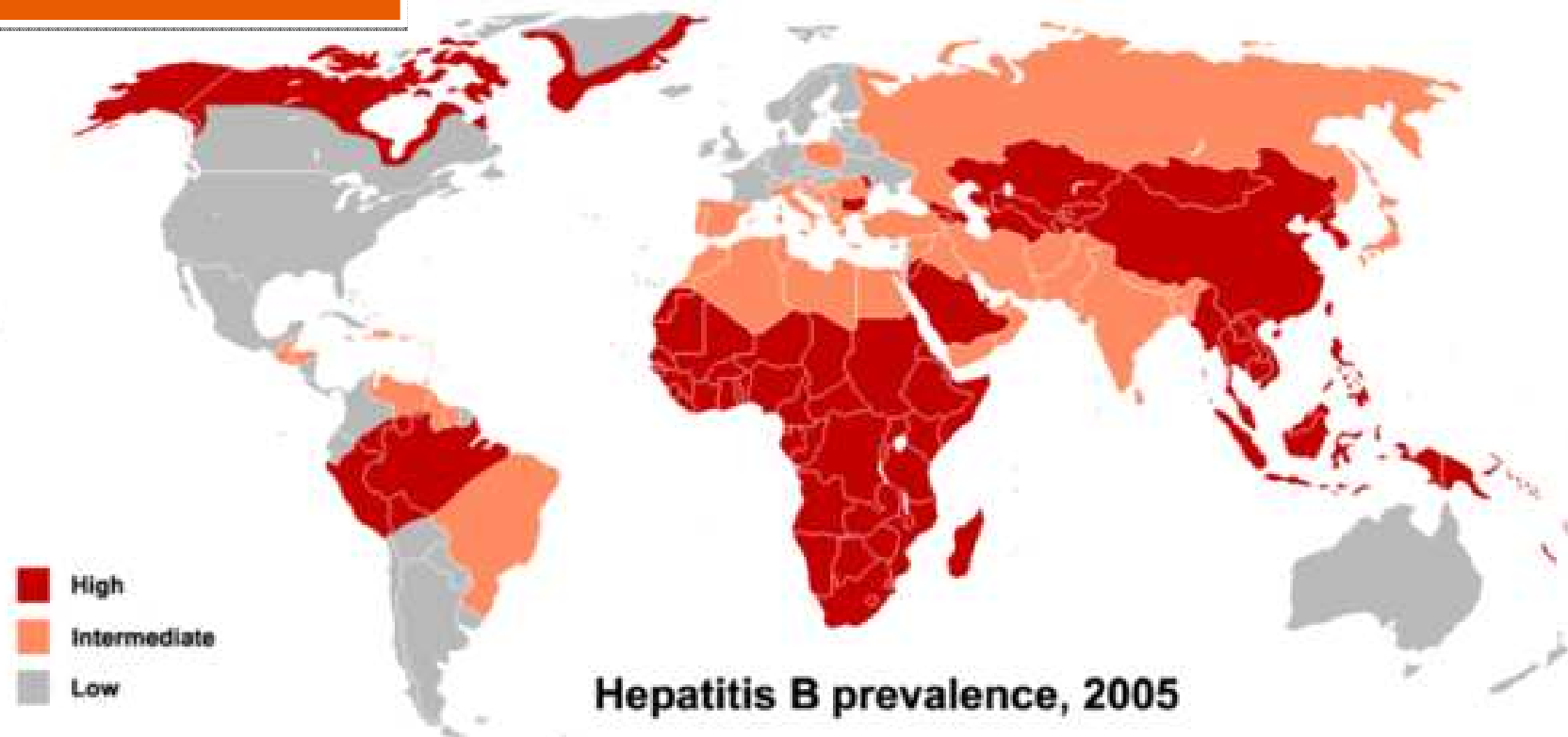
HBV: Obiettivi della terapia a lungo termine



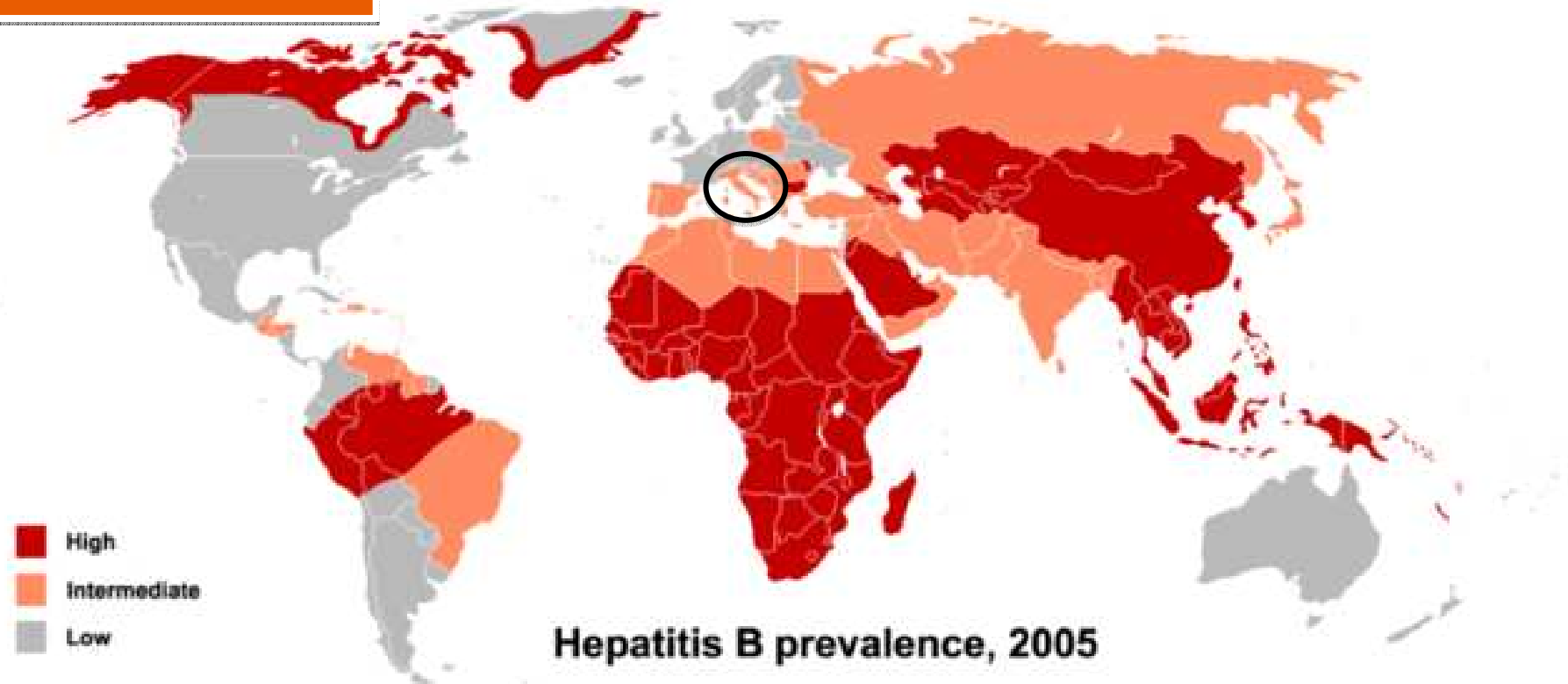
Loredana Simone

UO Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

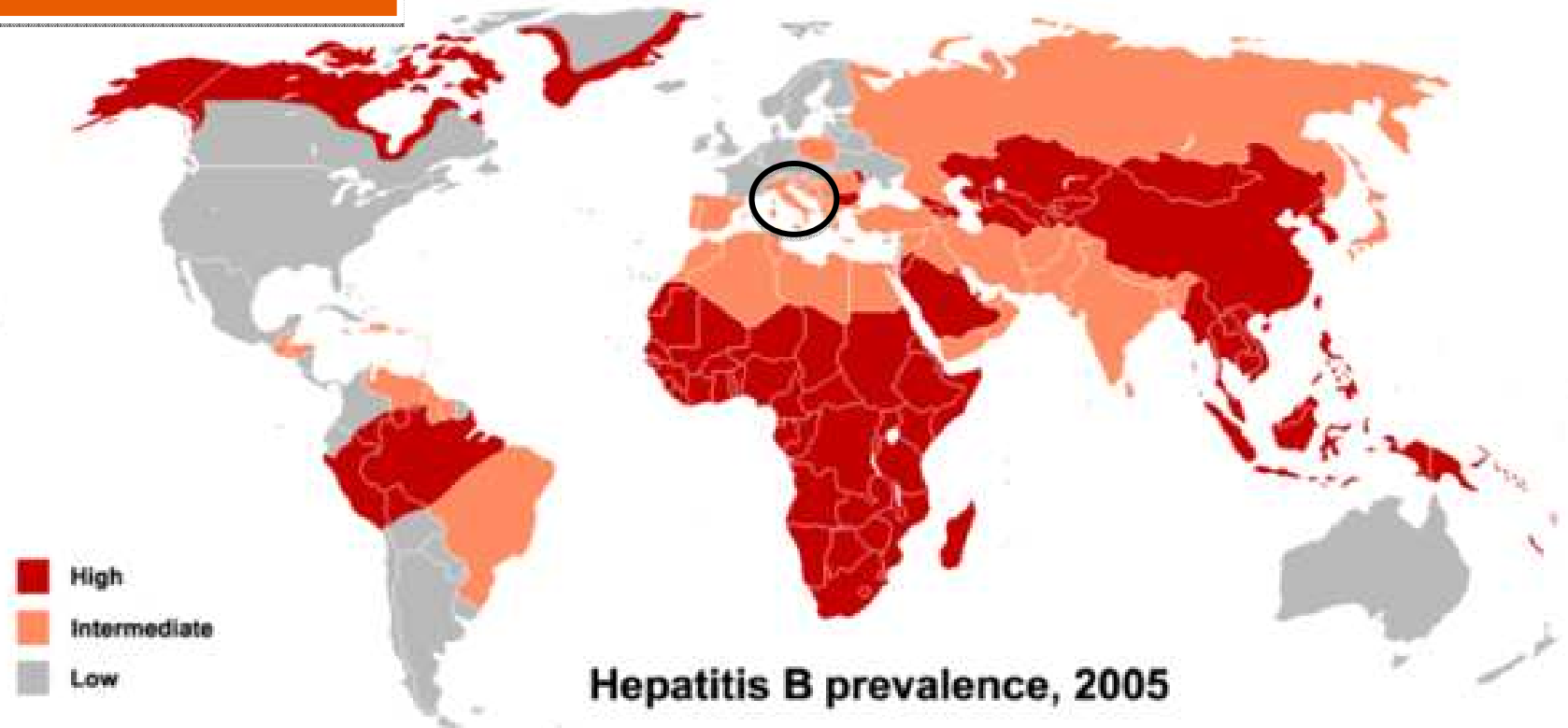
Sabato 2 marzo 2013



- Nel mondo circa 1/3 della popolazione ha contratto l'infezione da HBV
- Circa 400 milioni di persone hanno un'infezione cronica da HBV
- Circa 1 milione di persone muore ogni anno a causa della infezione da HBV

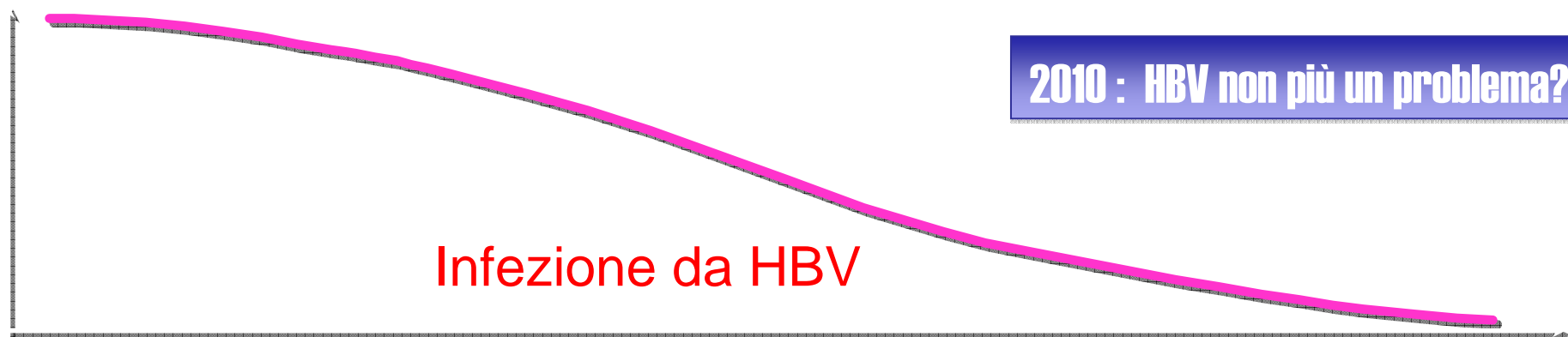
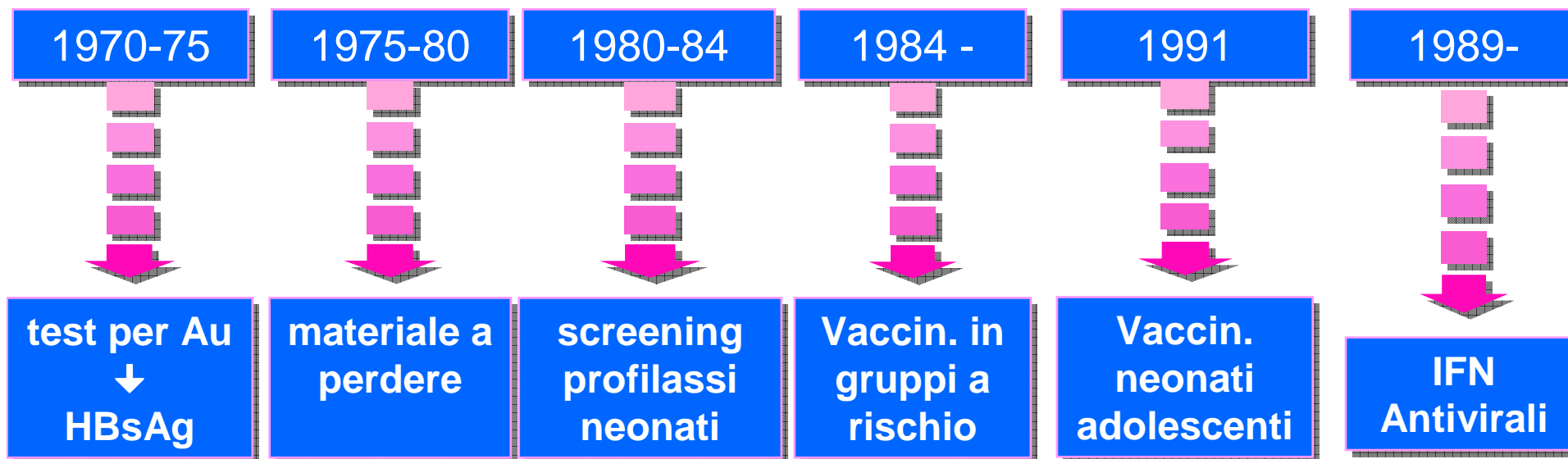


- In **Italia** oltre 3.000.000 le persone affette da epatite B e C.
- 21.000 i decessi l'anno per cirrosi o tumore del fegato
- Le malattie epatiche sono la prima causa di morte nella fascia d'età tra i 35 e i 44 anni e la terza nella fascia tra 45 e 54 anni.



- I pazienti affetti da cirrosi sono prevalentemente di sesso maschile, di età superiore ai 50 anni
- Il rischio cumulativo di scompenso e di HCC a 5 anni nei pazienti con cirrosi compensata e non trattati è circa del 15%

HBV - Storia in Italia



Epatite cronica B in Italia 2010

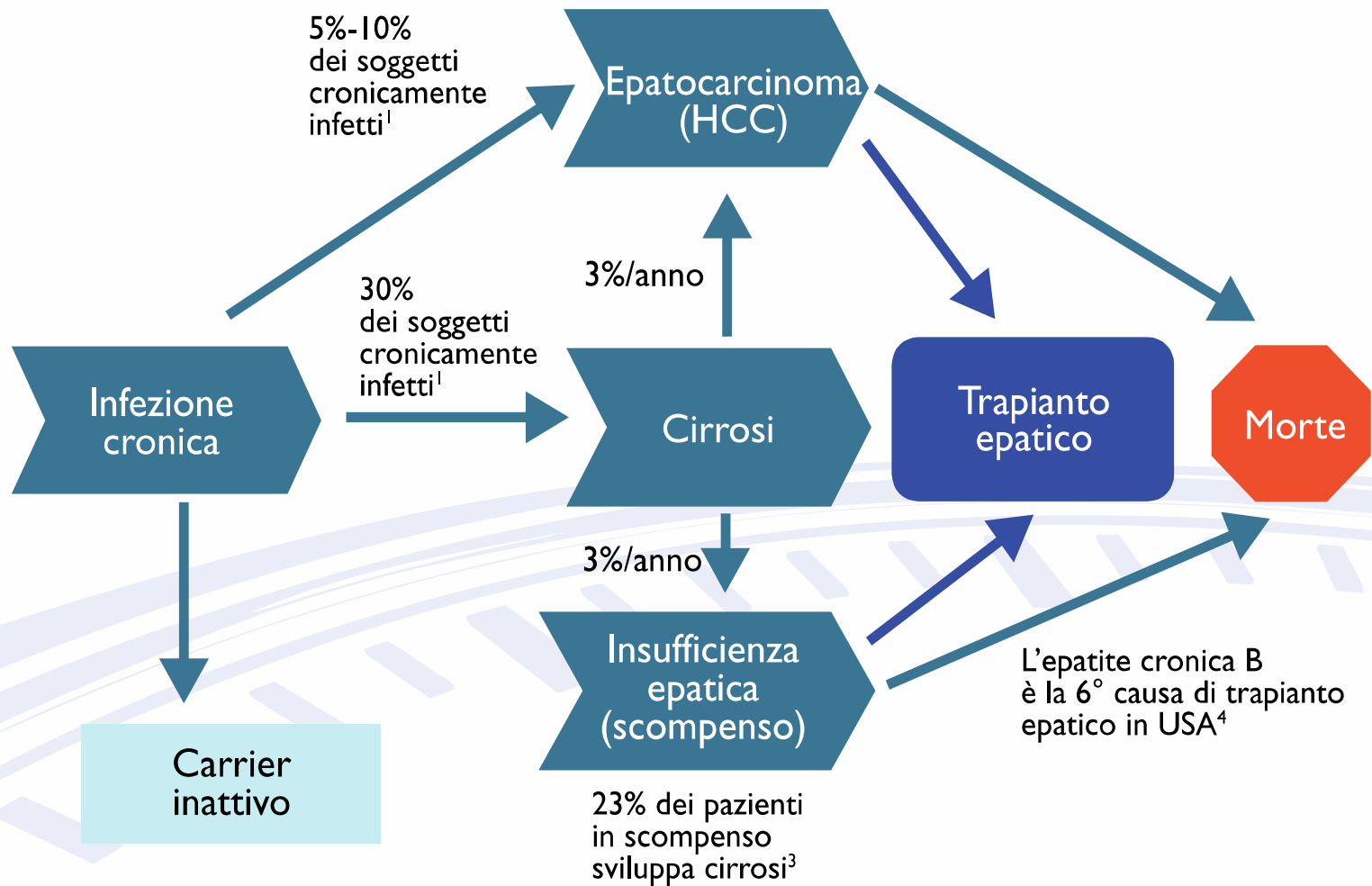
“vecchi” pazienti

- Italiani
- 90% HBeAg –
- età > 45
- genotipo D
- poco coinfetti (> HCV)
- malattia avanzata

“nuovi” pazienti

- non vaccinati e immigrati
- spesso HBeAg +
- età < 35
- differenti genotipi
- coinfetti (D, C, HIV)
- “naives” per terapie

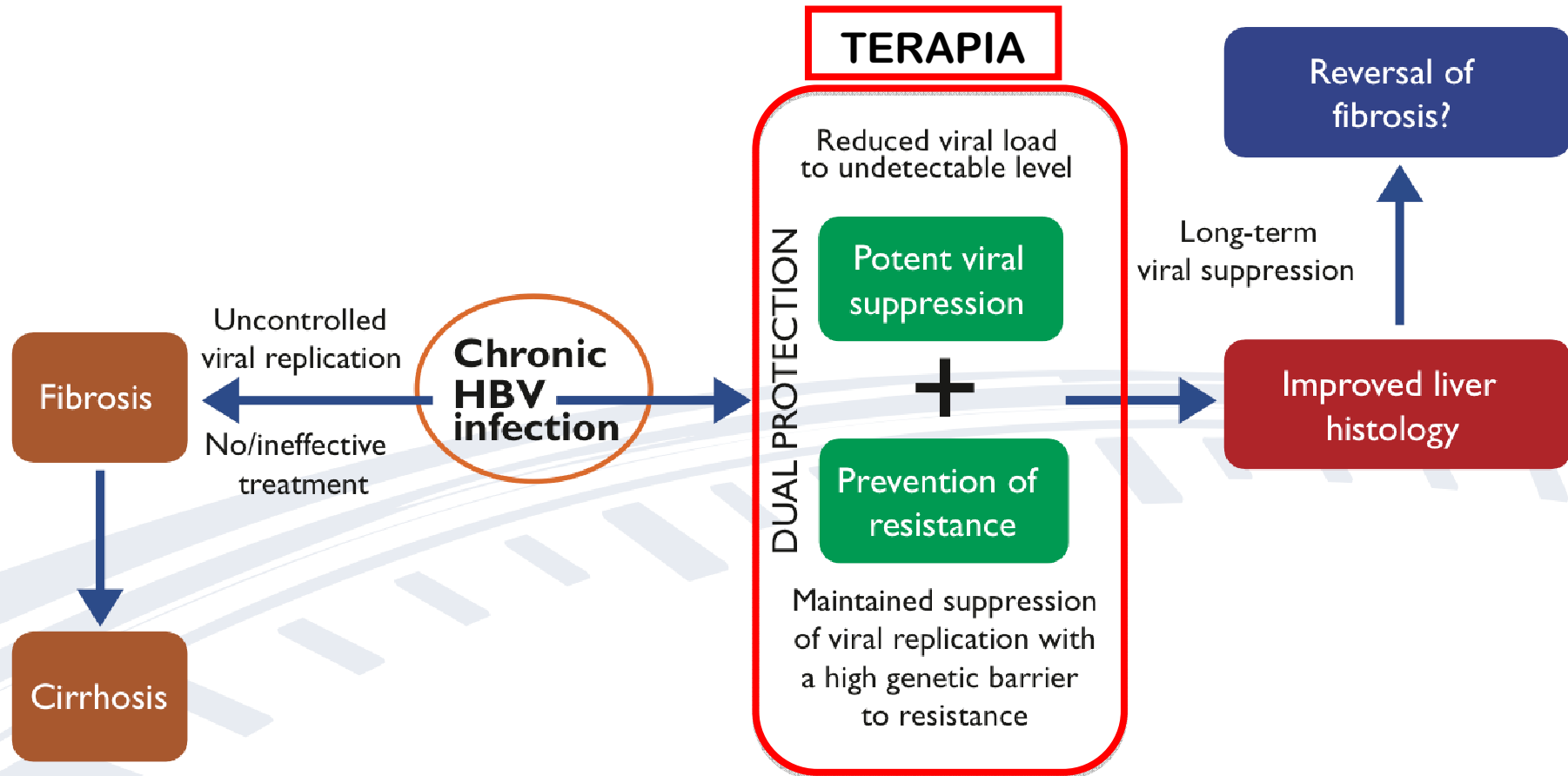
Storia naturale dell'infezione da HBV



1. Torresi, J, Locarnini, S. Gastroenterology. 2000. 2. Fattovich, G, Giustina, G, Schalm, SW, et al. Hepatology. 1995.

3. Moyer, LA, Mast, EE. Am J Prev Med. 1994. 4. Perrillo, R, et al. Hepatology. 2001.

How can we improve liver histology and prevent disease progression?



Keeffe E., Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; Liaw YF et al., Hepatol Int. 2008; Lok A & McMahon B., Hepatology. 2007

OBIETTIVO della Terapia



Obiettivo auspicabile

- Eradicare il virus prima che induca un danno rilevante e irreversibile.
(il virus persiste, in forma di cccDNA, negli epatociti di soggetti apparentemente guariti “*clearance* di HBsAg”, può riattivarsi “*epatite B occulta*” in corso di severa immunosoppressione)

Obiettivi reali

- Migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza
- Prevenire o arrestare la progressione di malattia
- Ridurre l'incidenza di eventi quali cirrosi, scompenso epatico e HCC
- Prevenire la recidiva post trapianto

ENDS POINTS della Terapia



Ideale

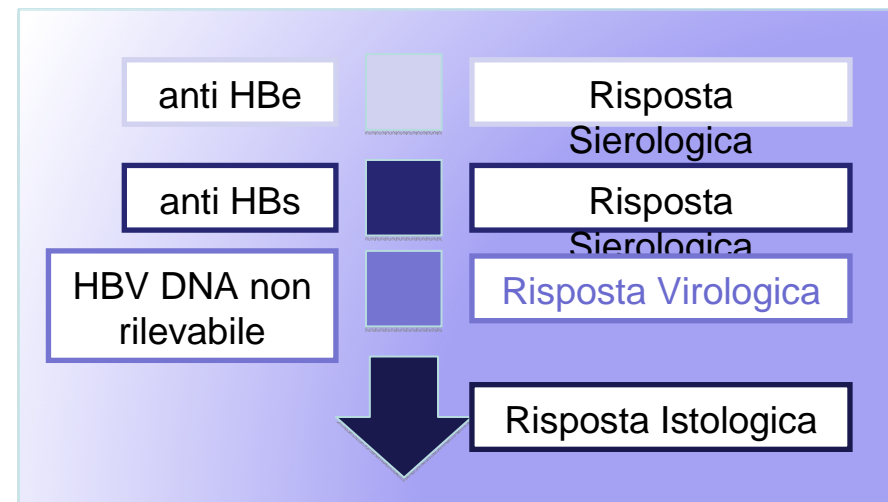
- Raggiungere la sieroconversione ad anti-HBs o almeno i bassi titoli di HBsAg

Soddisfacente

- Negli HBeAg-positivi la sieroconversione ad anti-HBe poiché si associa ad una miglior prognosi

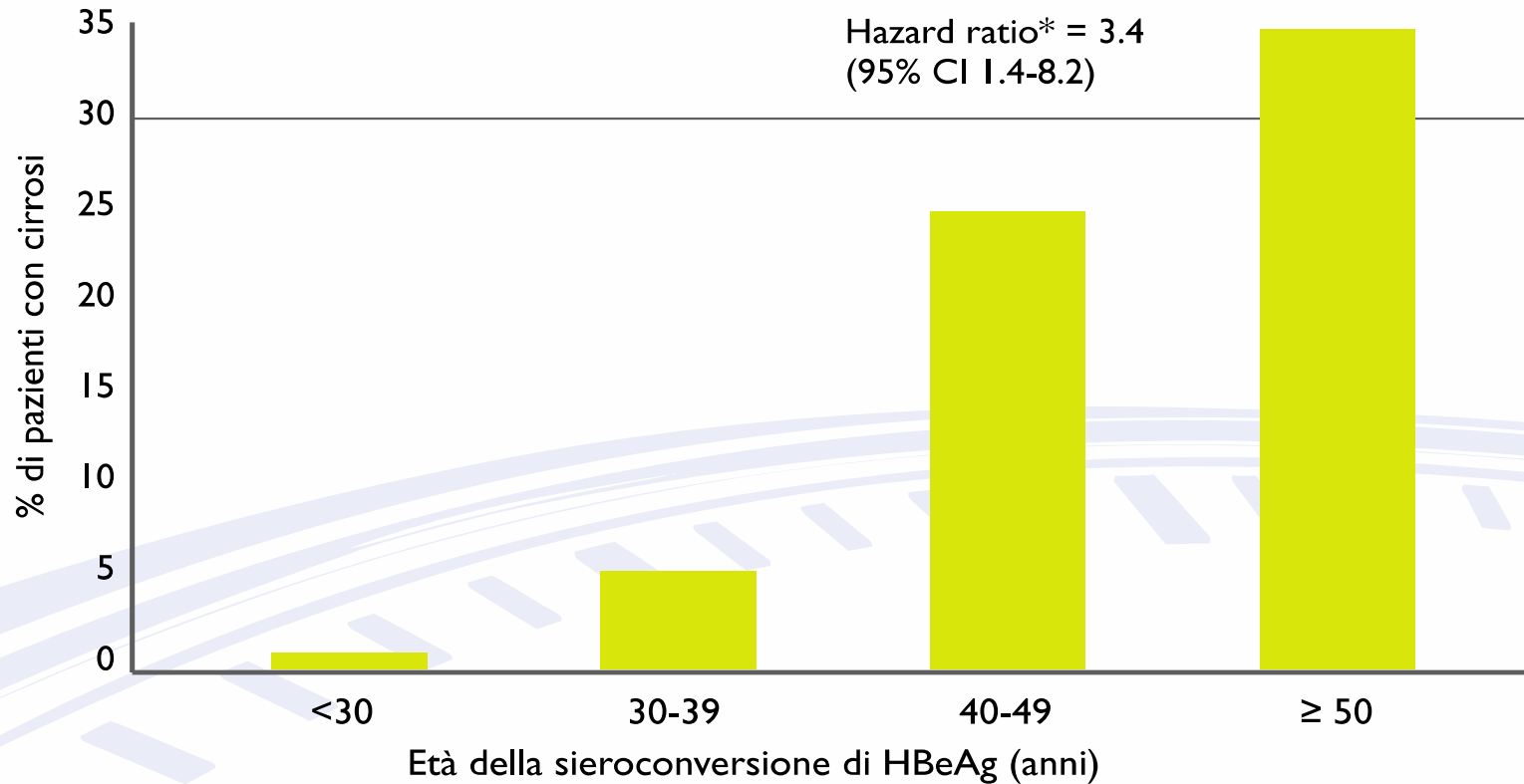
Maggiormente desiderabile

- Mantenere indosabile HBVDNA



L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

Sieroconversione dell'HBeAg e rischio di cirrosi



Studio longitudinale di 240 pazienti con ALT normali al basale

* Hazard ratio per progressione della cirrosi per ogni decennio senza sieroconversione HBeAg

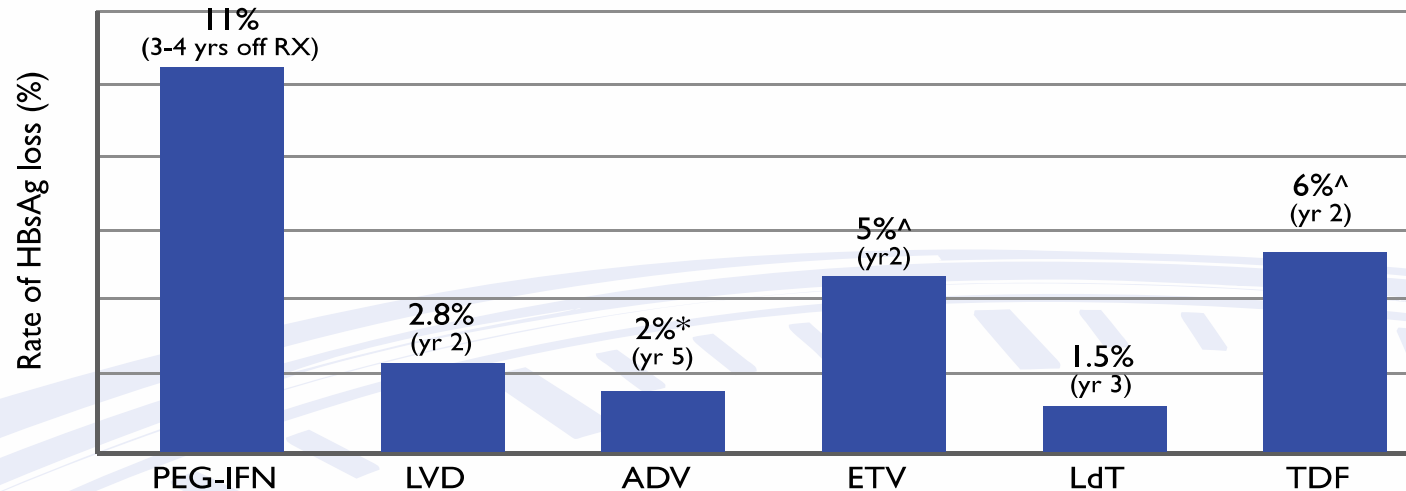
Chu & Liaw J Viral Hepat 2007; 14:147-52

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

HBsAg loss in HBeAg+ patients on antiviral treatment

*HBsAg loss and seroconversion

^Cumulative confirmed response through last observation



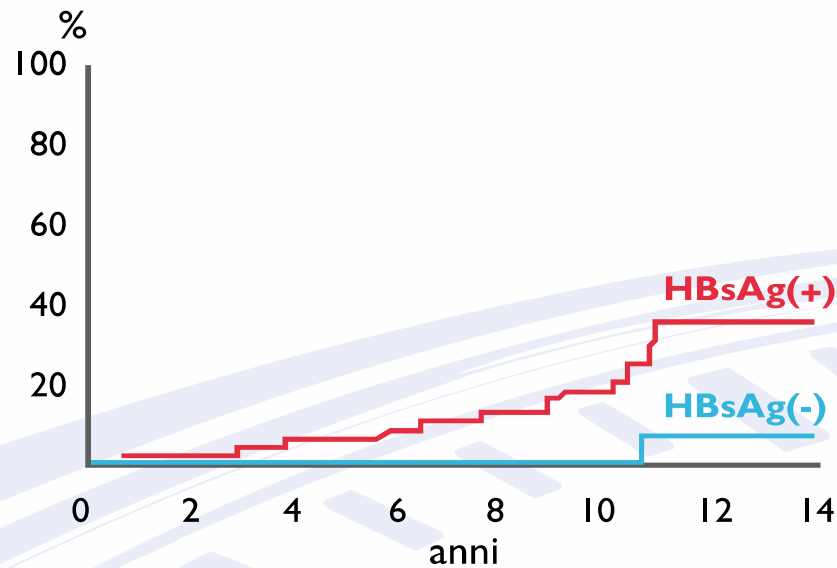
Lok ASF & McMahon BJ. *Hepatology* 2007;45:507-539. Lau GKK et al. *N Engl J Med* 2005;352:2682-26-95. Chang T-T et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282. Marcellin P et al. *Hepatology* 2008;48:750-758. Gish RG et al. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444. Gane E et al. Presented at: 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, USA, 31 October-4 November 2008; Poster 942. Heathcote E et al. Presented at: 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, USA, 31 October-4 November 2008; Abs 158

Vi è una correlazione tra i livelli sierici di HBsAg ed i livelli intracellulari di cccDNA, ovvero l'antigene s rappresenta una *marker* surrogato a livello sierico e quindi di facile approccio, del cccDNA, il *reservoir* dell'infezione virale. La riduzione dei livelli sierici di HBsAg fino alla *clearance* dell'antigene corrisponde a più bassi livelli di attività viremica, indicativo dell'avvenuto controllo immunitario dell'ospite sull'infezione

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

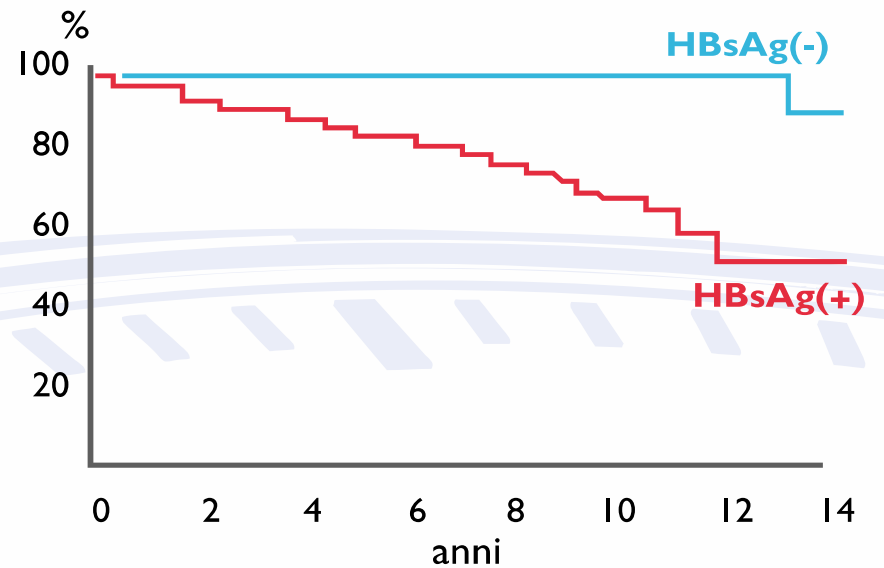
La sieroconversione dell'HBsAg si associa ad un miglioramento della prognosi

Probabilità di sviluppo di HCC nei cirrotici HBsAg(-) vs HBsAg(+)



-	32	31	30	28	23	15	12	3
+	277	233	178	130	77	28	3	3

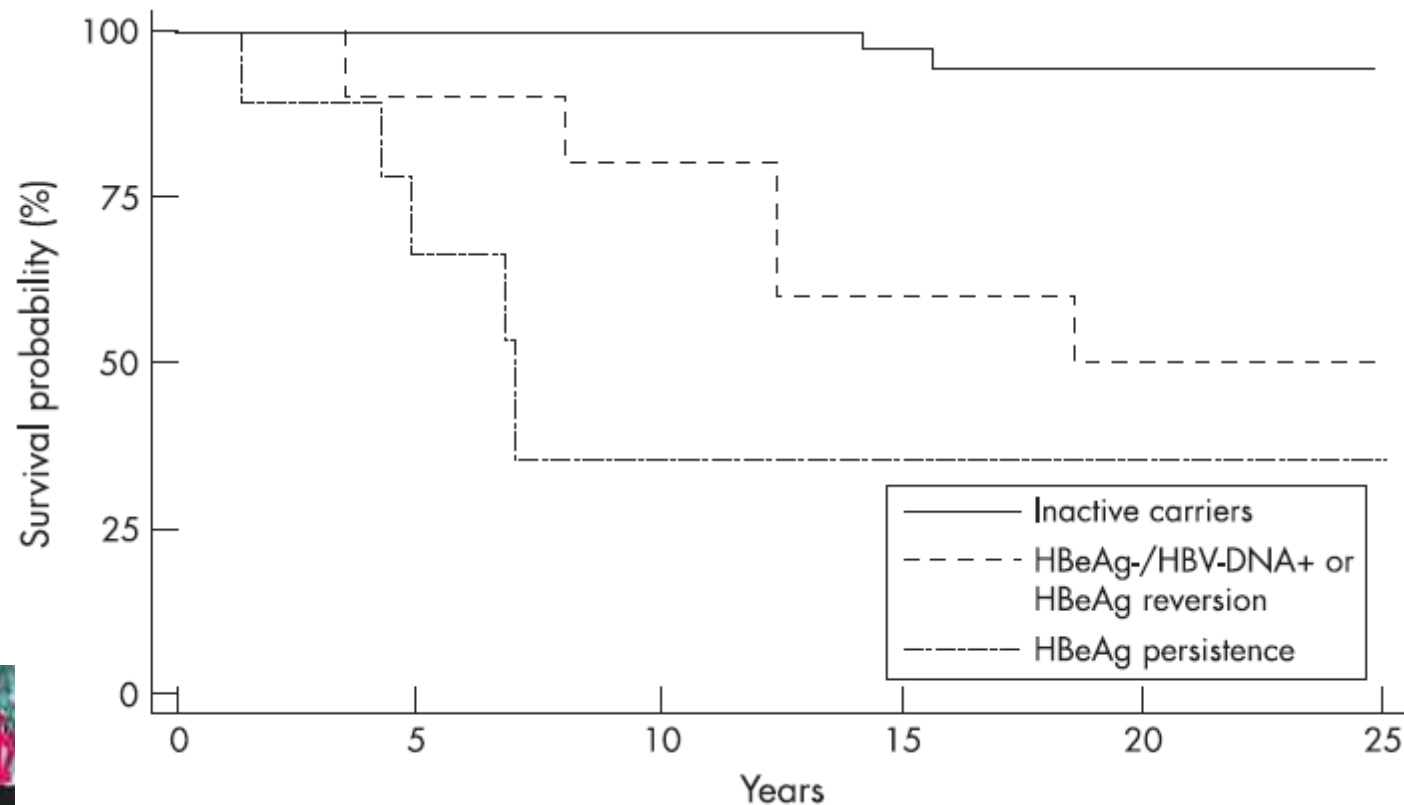
Probabilità di sopravvivenza nei cirrotici HBsAg(-) vs HBsAg(+)



-	32	31	30	29	23	15	12	3
+	277	234	184	134	78	28	3	3

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

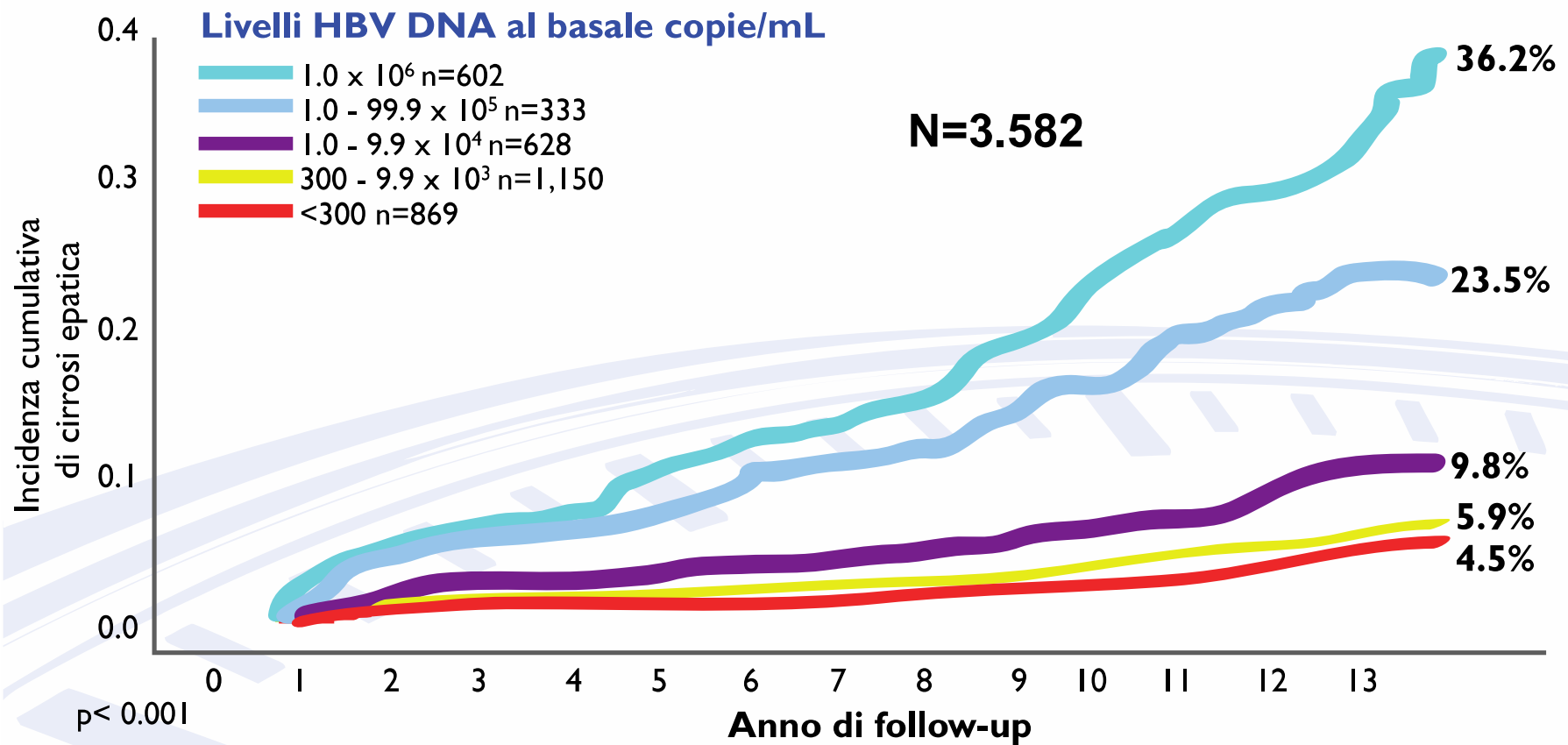
Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years



G. Fattovich, *Gut* 2008;Vol 57;Issue 1:84-90

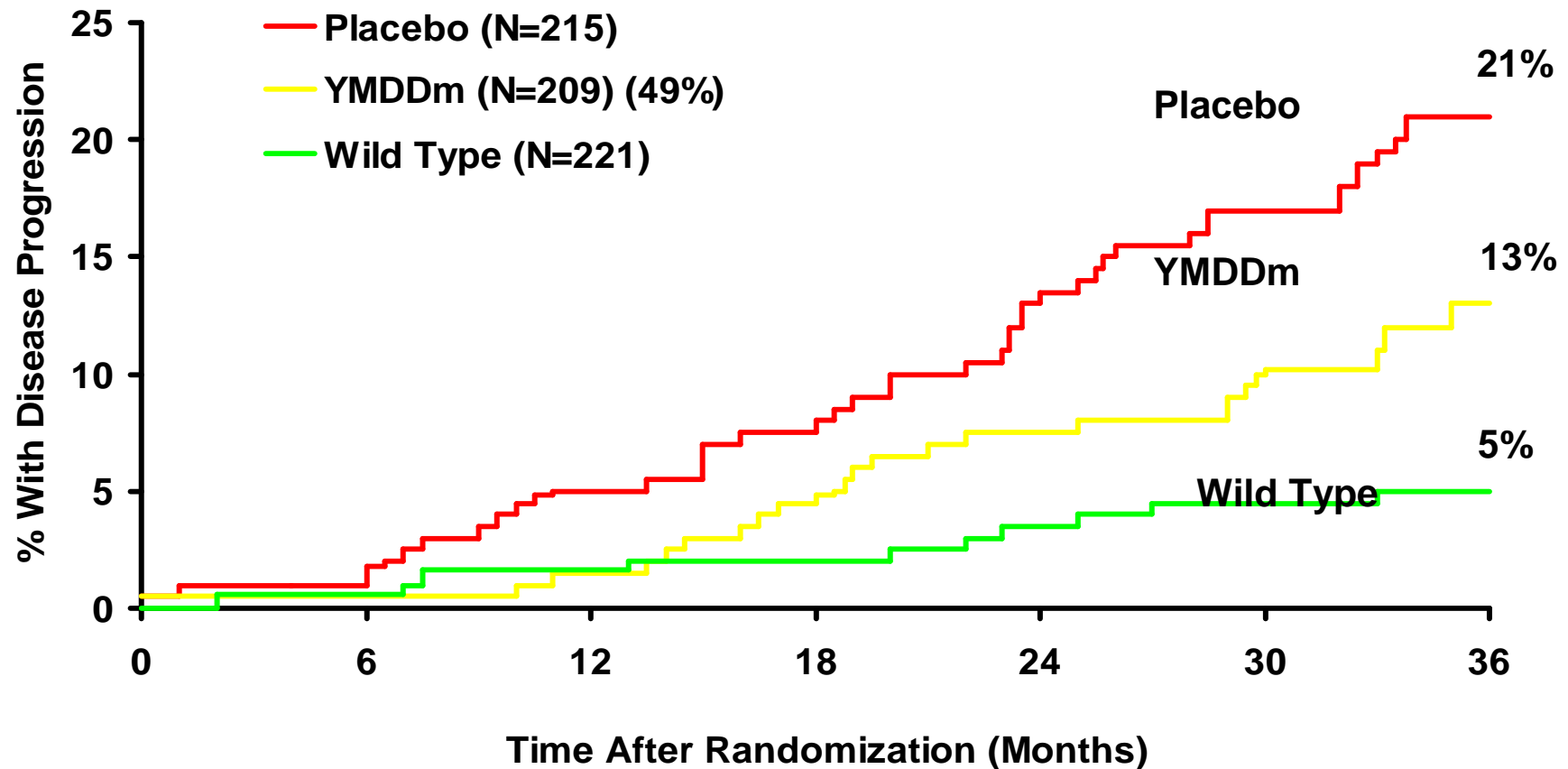
L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

Gli elevati livelli di replicazione virale correlano con un'umentata incidenza di cirrosi



L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

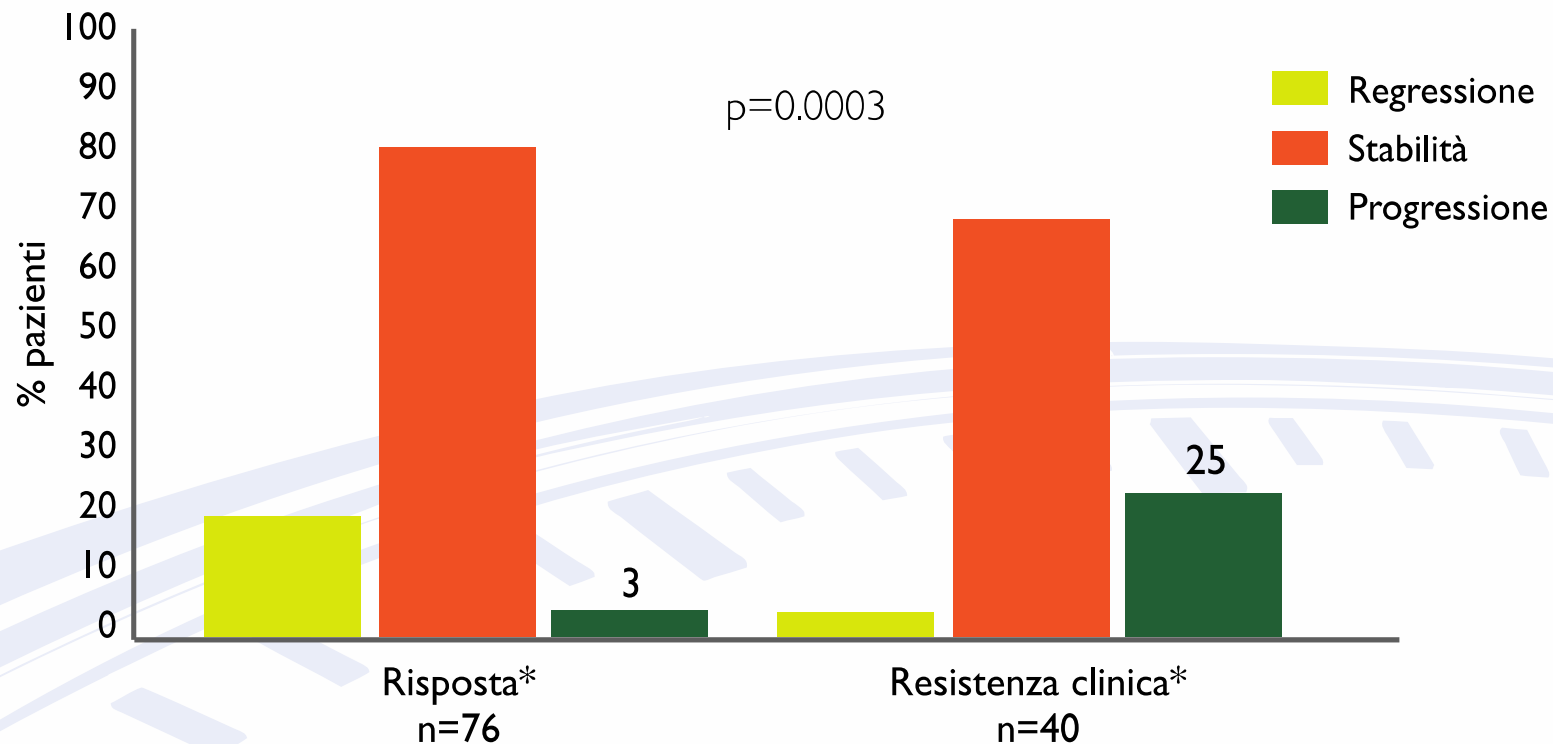
3-yrs lamivudine mono in HBV patients: time to disease progression



Liaw YF et al. NEJM. 2004;351:1521-1531

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

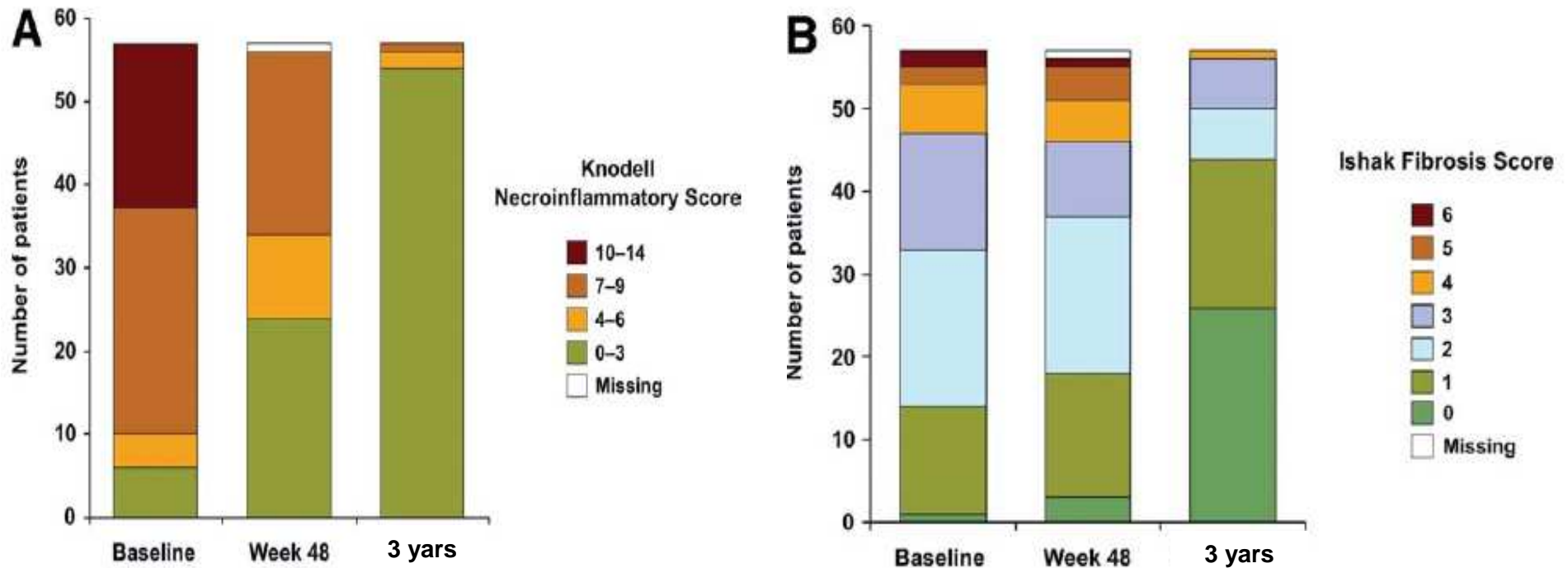
Il mantenimento della soppressione virologica con antivirali riduce lo sviluppo e la progressione delle varici esofagee nei pazienti con cirrosi da



* HBV DNA persistentemente $< 3.3 \log_{10}$ copie/ml durante trattamento con lamivudina+adefovir per comparsa di resistenza virologica

** HBV DNA $> 6 \log_{10}$ e ALT $> \text{ULN}$

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia



Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, et al "Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B" Hepatology 2010 Sep;52(3):886-93.

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

Abstract

Entecavir is a potent antiviral agent with high genetic barrier to resistance, hence is currently recommended as first-line antiviral therapy for chronic hepatitis B (CHB). The aim of this study was to investigate the efficacy of entecavir on clinical outcomes and deaths. It was a retrospective-prospective cohort study based on two cohorts of patients. Entecavir cohort included consecutive CHB patients who had received entecavir 0.5 mg daily for at least 12 months. Historical control cohort included untreated patients recruited since 1997 who underwent routine clinical care. The primary outcome was the 5-year cumulative probability of hepatic events, defined as any cirrhotic complications, hepatocellular carcinoma (HCC) and/or liver-related mortality. 1446 entecavir-treated patients (72% male, age 51 ± 12 years, follow-up for 36 ± 13 months) and 424 treatment-naïve patients (65% male, age 41 ± 13 years, follow-up for 114 ± 31 months) were studied. Overall, there was no difference in hepatic events between the entecavir and control cohorts. Among patients with liver cirrhosis (482 entecavir-treated, 69 treatment-naïve), entecavir-treated patients had reduced risks of all clinical outcomes when compared to treatment-naïve cirrhotic patients after adjusted for MELD score: hepatic events (HR=0.51, 95%CI=0.34-0.78, P = 0.002); HCC (HR=0.55, 95%CI=0.31-0.99, P=0.049); liver-related mortality (HR=0.26, 95% CI=0.13-0.55, P<0.001); and all-cause mortality (HR=0.34, 95%CI=0.18-0.62, P<0.001). Entecavir-treated cirrhotic patients who failed to achieve undetectable HBV DNA (105/482, 22%) had comparable risk of hepatic events as the untreated patients. **CONCLUSION:** Entecavir therapy reduces the risks of hepatic events, HCC, liver-related and all-cause mortality of CHB patients with liver cirrhosis in 5 years, particularly among those who had maintained viral suppression.



Wong GL, Chan HL, Mak CH, Lee SK, Ip ZM et al.
“**Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis**”
Hepatology 2013 Feb 6. doi:10.1002/hep.26301. [Epub ahead of print]

Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study

Patrick Marcellin, Edward Gane, Maria Buti, Nezam Afdhal, William Sievert, Ira M Jacobson, Mary Kay Washington, George Germanidis, John F Flaherty, Raul Aguilar Schall, Jeffrey D Bornstein, Kathryn M Kitrinou, G Mani Subramanian, John G McHutchison, E Jenny Heathcote

Summary

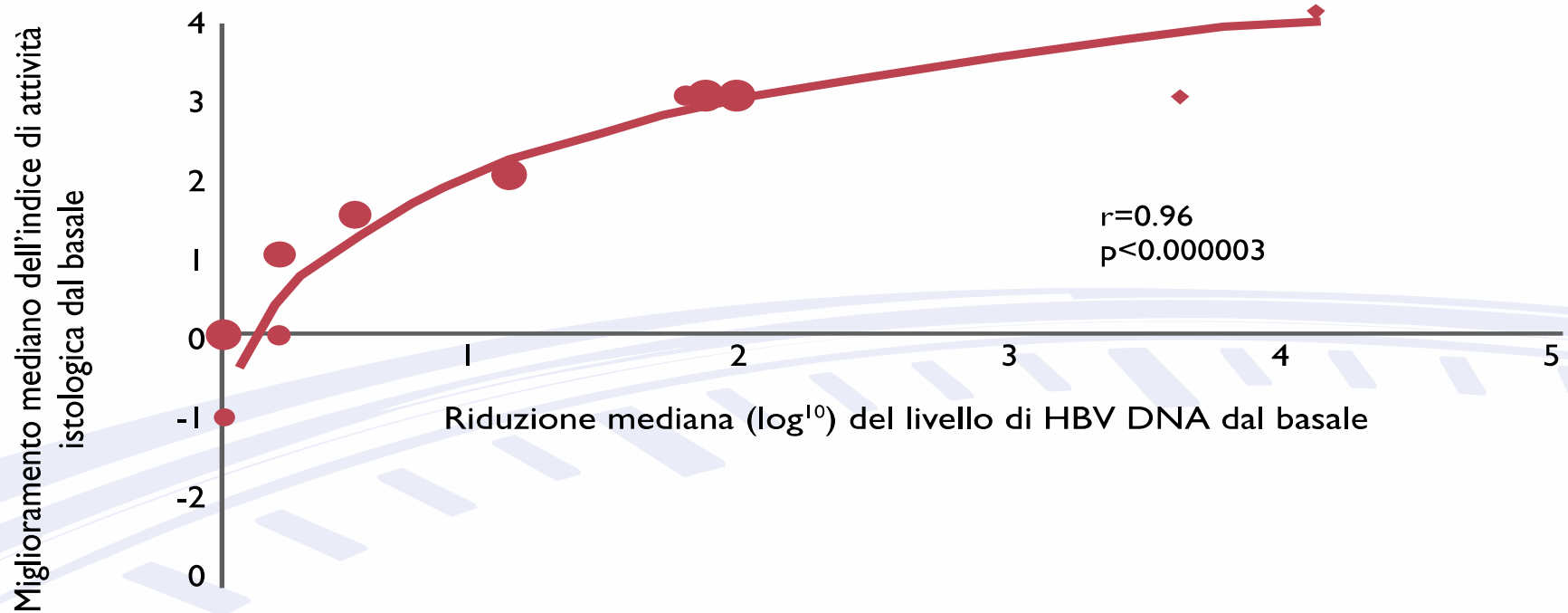
Background Whether long-term suppression of replication of hepatitis B virus (HBV) has any beneficial effect on regression of advanced liver fibrosis associated with chronic HBV infection remains unclear. We aimed to assess the effects on fibrosis and cirrhosis of at least 5 years' treatment with tenofovir disoproxil fumarate (DF) in chronic HBV infection.

Methods After 48 weeks of randomised double-blind comparison (trials NCT00117676 and NCT00116805) of tenofovir DF with adefovir dipivoxil, participants (positive or negative for HBeAg) were eligible to enter a 7-year study of open-label tenofovir DF treatment, with a pre-specified repeat liver biopsy at week 240. We assessed histological improvement (≥ 2 point reduction in Knodell necroinflammatory score with no worsening of fibrosis) and regression of fibrosis (≥ 1 unit decrease by Ishak scoring system).

Findings Of 641 patients who received randomised treatment, 585 (91%) entered the open-label phase, and 489 (76%) completed 240 weeks. 348 patients (54%) had biopsy results at both baseline and week 240. 304 (87%) of the 348 had histological improvement, and 176 (51%) had regression of fibrosis at week 240 ($p < 0.0001$). Of the 96 (28%) patients with cirrhosis (Ishak score 5 or 6) at baseline, 71 (74%) no longer had cirrhosis (≥ 1 unit decrease in score), whereas three of 252 patients without cirrhosis at baseline progressed to cirrhosis at year 5 ($p < 0.0001$). Virological breakthrough occurred infrequently and was not due to resistance to tenofovir DF. The safety profile was favourable: 91 (16%) patients had adverse events but only nine patients had serious events related to the study drug.

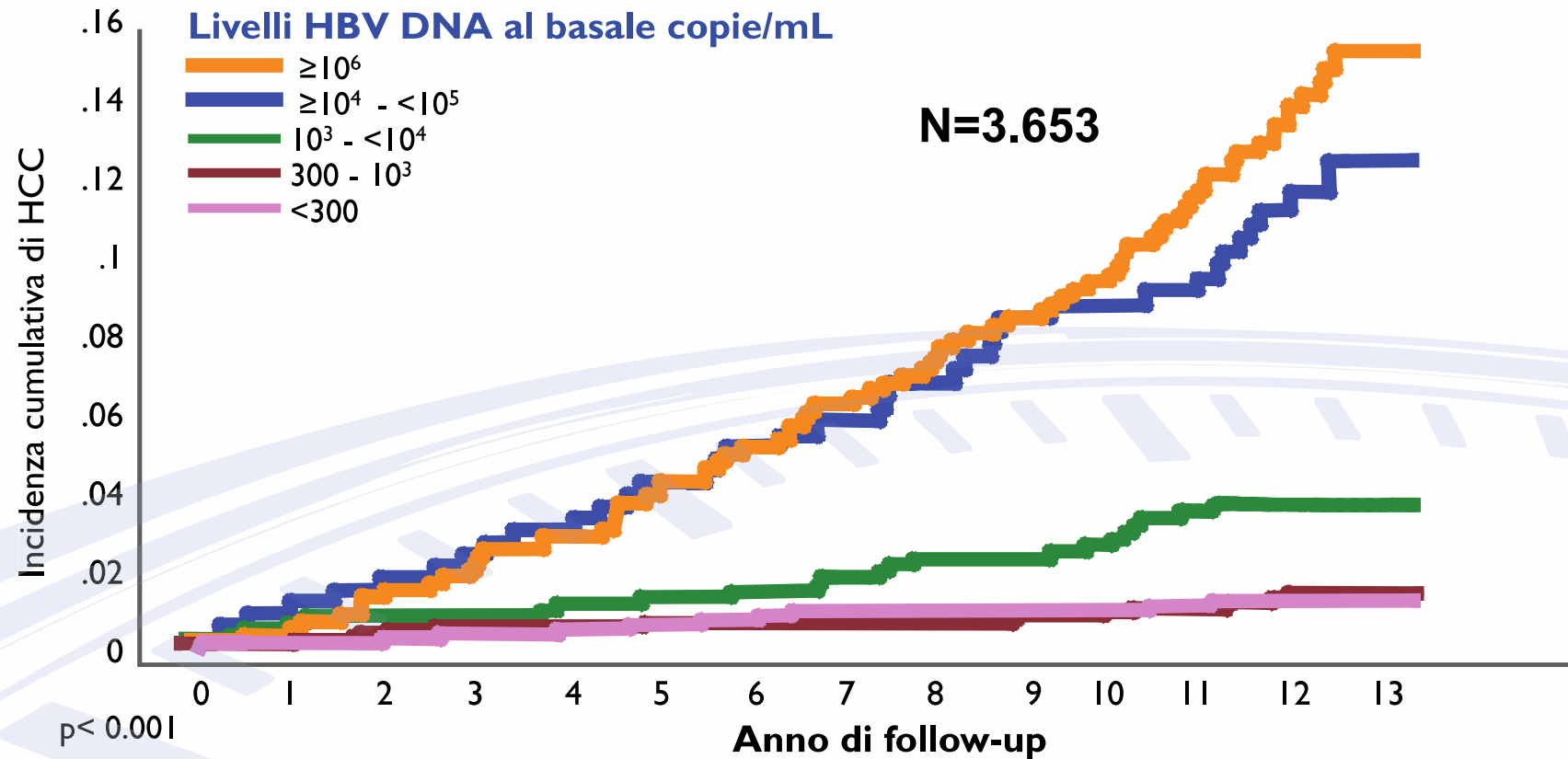
Interpretation In patients with chronic HBV infection, up to 5 years of treatment with tenofovir DF was safe and effective. Long-term suppression of HBV can lead to regression of fibrosis and cirrhosis.

Correlazione tra riduzione della carica virale e miglioramento dell'istologia epatica



L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

L'elevata carica virale si associa ad un'aumentata incidenza di epatocarcinoma



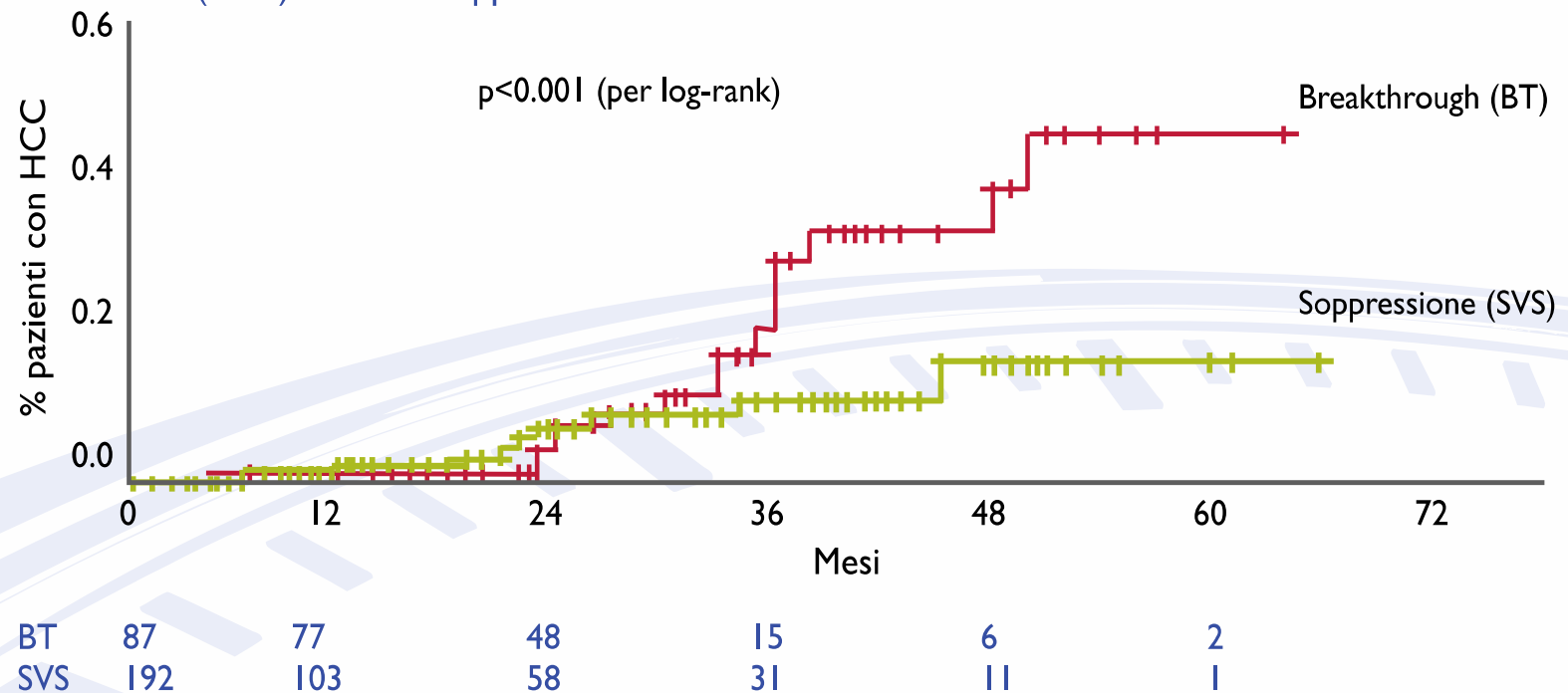
Fattori di rischio per la progressione a Cirrosi o HCC in soggetti HBsAg +

- Host
 - Older age (> 40 yrs)
 - Male sex
 - Asian/African ancestry
 - HCC family history
- Clinical
 - Cirrhosis
 - HCV coinfection
- Viral
 - HBeAg positive
 - Higher HBV DNA
 - Genotype B, C
 - Precore mutation
- Other
 - Smoking, alcohol
 - Obesity, diabetes

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

Comparsa di HCC nei pazienti con cirrosi in funzione della risposta virologica a lamivudina

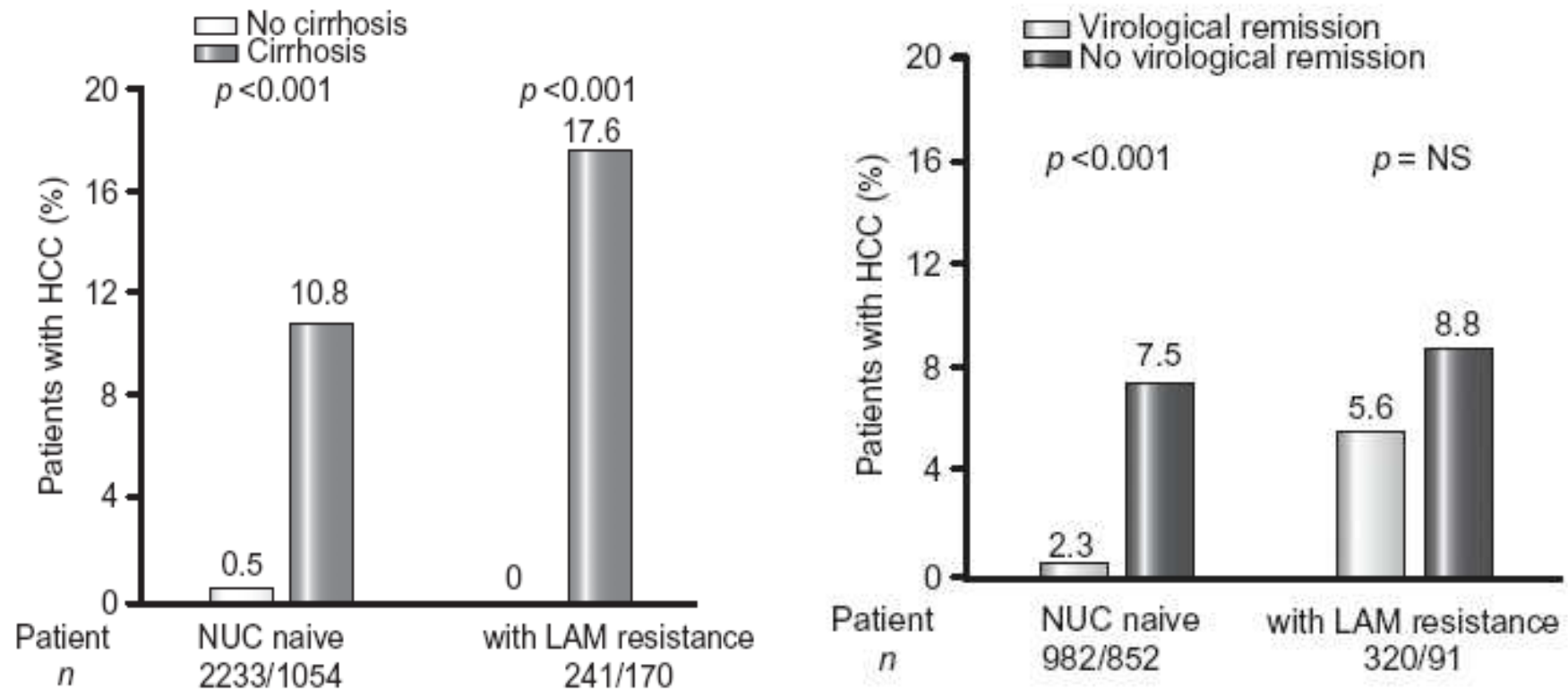
Analisi retrospettiva di 656 pazienti con epatite cronica HBeAg negativa. Di 277 cirrotici, 31 (4.7%) hanno sviluppato HCC in 23.5 mesi



Di Marco V et al Hepatology 2004;40:384-391

L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

Incidence of HCC in NUC patients



L'impatto della terapia sulla storia naturale della malattia

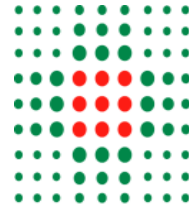
- La soppressione della replicazione virale in pazienti con **cirrosi** HBV riduce ma non elimina il rischio di HCC.
- La soppressione della replicazione virale in pazienti con **epatite cronica** riduce il rischio in maniera meno significativa, poiché il rischio di HCC è minore.
- Non è chiaro, nelle epatiti croniche, se iniziare un trattamento precoce possa ridurre del tutto il rischio di HCC



Sherman M,
“**Does Hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma**”
Hepatology 2013 Feb 6. doi:10.1002/hep.26317. [Epub ahead of print]

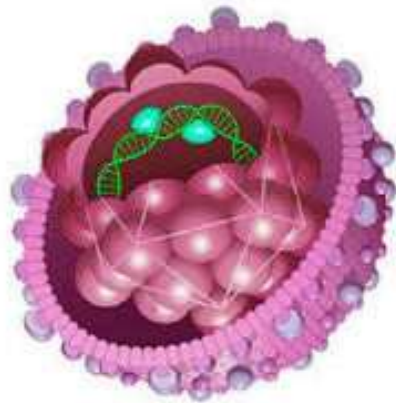
Conclusioni

- Una precoce sieroconversione di HBeAg riduce la probabilità di sviluppare cirrosi
- Sopprimere la replicazione virale, normalizzare le transaminasi e ridurre l'infiammazione riduce il rischio di progressione dell'epatopatia.
- La terapia antivirale è lo strumento più efficace per:
 - a.il controllo della replicazione di HBV
 - b.aumentare le probabilità di sopravvivenza a lungo termine, senza progressione di malattia
 - c.ridurre i fenomeni di necro-infiammazione, di fibrosi e la progressione verso la cirrosi
- Nei cirrotici, la completa e duratura soppressione virale è in grado di prevenire lo scompenso epatico, il peggioramento dell'ipertensione portale e la necessità di trapianto di fegato.
- Un trattamento antivirale efficace che raggiunga la soppressione viremica riduce il rischio di epatocarcinoma ma non lo azzerava



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

HBV: Obiettivi della terapia a lungo termine



Sabato 2 marzo 2013