

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

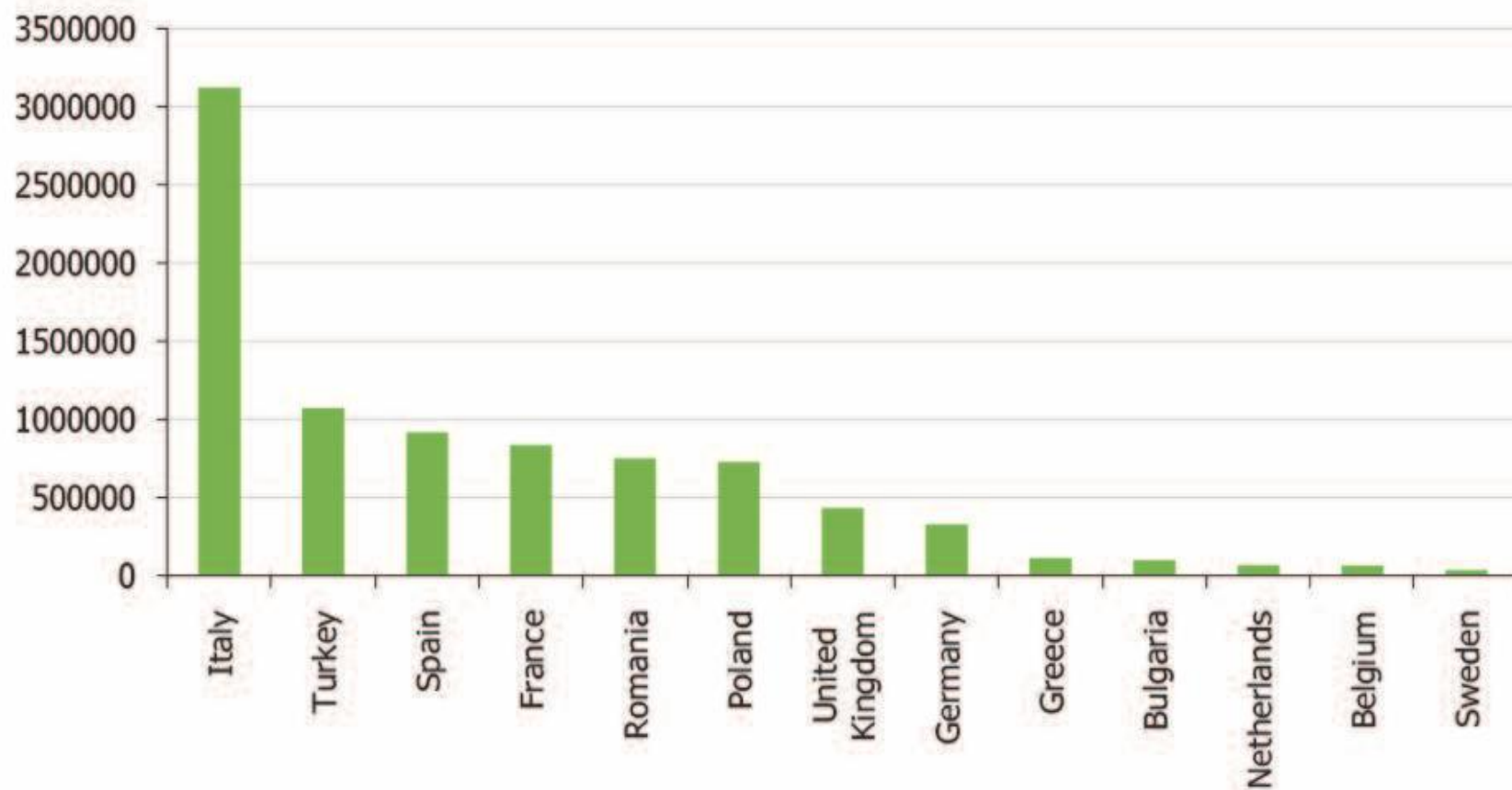


Epidemiologia e storia naturale delle Epatiti Virali Croniche

Sergio Boccia
UOS Fisiopatologia Digestiva
UO Gastroenterologia Ed Endoscopia
Digestiva

15 Marzo 2012

TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies September 2010



Stima della numerosità di soggetti anti-HCV positivi nella popolazione generale in alcuni paesi europei

Impatto malattie epatiche in Italia

- **Oltre 3.000.000 le persone affette da epatite B e C.**
- **Oltre 2.000.000 le persone con epatopatia legata ad abuso di bevande alcoliche**
- **21.000 i decessi all'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.**

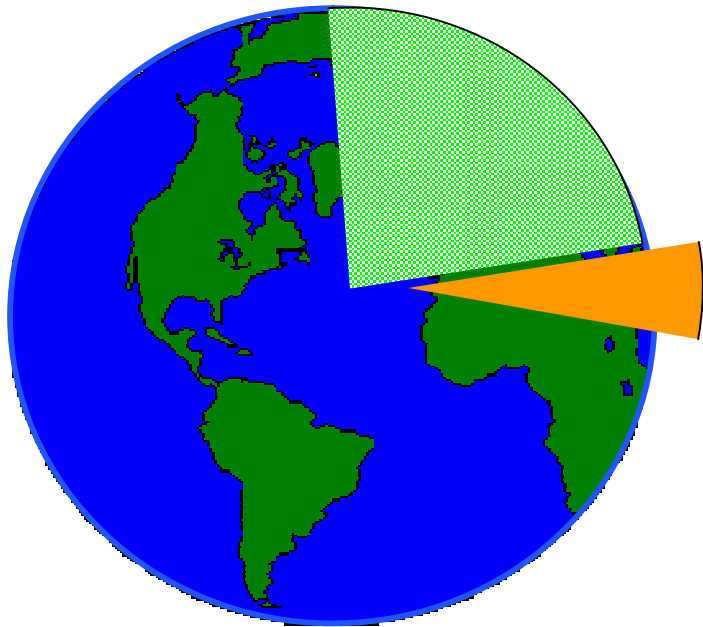
Tab.1 Italia, distribuzione ricoveri per MDC

MDC	descrizione	totali	%	ordinari	%	DH	%
5	Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio	1.554.626	12,00	1.262.151	14,07	292.475	7,34
8	Malattie e disturbi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	1.532.996	11,83	1.113.327	12,41	419.669	10,53
6	Malattie e disturbi dell'apparato digerente*	1.080.634	8,34	816.785	9,11	263.849	6,62
14	Gravidanza, parto puerperio	950.651	7,34	757.952	8,45	192.699	4,84
1	Malattie e disturbi del sistema nervoso	911.423	7,04	703.183	7,84	208.240	5,23
4	Malattie e disturbi dell'apparato respiratorio	748.092	5,77	650.911	7,26	97.181	2,44
2	Malattie e disturbi dell'occhio	655.507	5,06	187.827	2,09	467.680	11,74
17	Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate	640.457	4,94	260.734	2,91	379.723	9,53
9	Malattie e disturbi della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella	586.530	4,53	279.737	3,12	306.793	7,70
11	Malattie e disturbi del rene e delle vie urinarie	557.672	4,30	395.511	4,41	162.161	4,07
3	Malattie e disturbi dell'orecchio, del naso, della bocca e della gola	555.134	4,29	343.380	3,83	211.754	5,31
15	Malattie e disturbi del periodo neonatale	544.596	4,20	539.004	6,01	5.592	0,14
13	Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	470.696	3,63	265.020	2,95	205.676	5,16
7	Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas*	463.484	3,58	355.279	3,96	108.205	2,72
10	Malattie e disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	399.765	3,09	201.108	2,24	198.657	4,99
19	Malattie e disturbi mentali	272.066	2,10	205.620	2,29	66.446	1,67
23	Fattori che influenzano lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari	262.527	2,03	126.947	1,42	135.580	3,40
12	Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo maschile	249.069	1,92	148.924	1,66	100.145	2,51
16	immunitario	170.152	1,31	82.342	0,92	87.810	2,20
18	Malattie infettive e parassitarie (sistemiche o di sedi non specificate)	109.061	0,84	90.465	1,01	18.596	0,47
21	Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci	99.653	0,77	77.261	0,86	22.392	0,56
25	Infezioni h.i.v.	36.487	0,28	13.274	0,15	23.213	0,58
20	Abuso di alcol/droghe e disturbi mentali organici indotti	28.981	0,22	27.197	0,30	1.784	0,04
24	Traumatismi multipli rilevanti	11.149	0,09	11.098	0,12	51	0,00
22	Ustioni	6.915	0,05	6.195	0,07	720	0,02
Altro		56.263	0,43	49.047	0,55	7.216	0,18
Totale		12.954.586	100	8.970.279	100	3.984.307	100

Fonte: Ministero della Salute, anno 2005

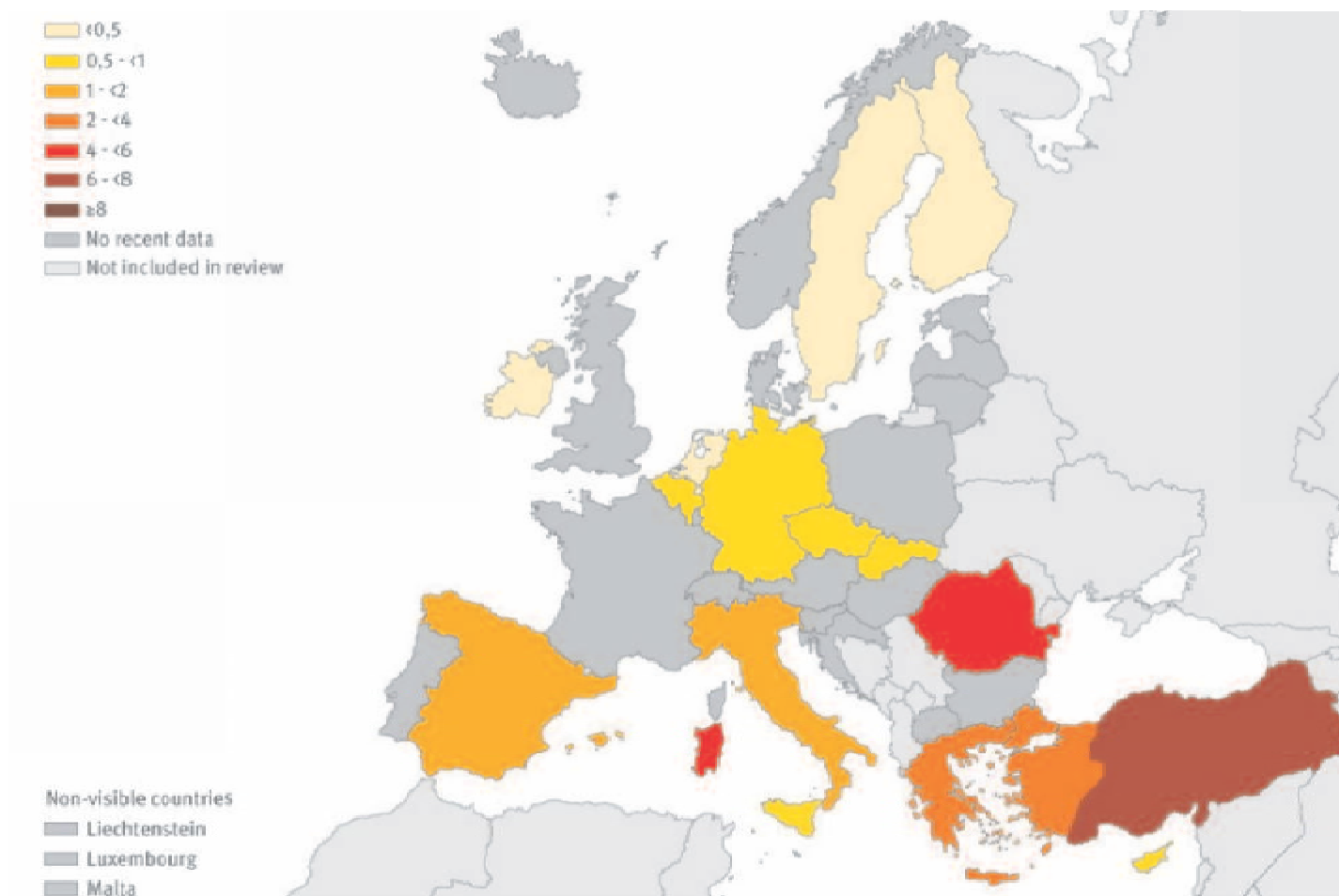
*** MDC 6 Malattie e disturbi dell'apparato digerente ed MDC 7 Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas rappresentano insieme la seconda causa di ricovero in Italia con 1.544.118 ricoveri totali pari al 11,9%**

Infezione da HBV nel mondo



- Circa 1/3 della popolazione mondiale 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

Prevalenza dell'epatite B nella popolazione generale in alcuni paesi europei



Evaluation of the patient with hepatitis B

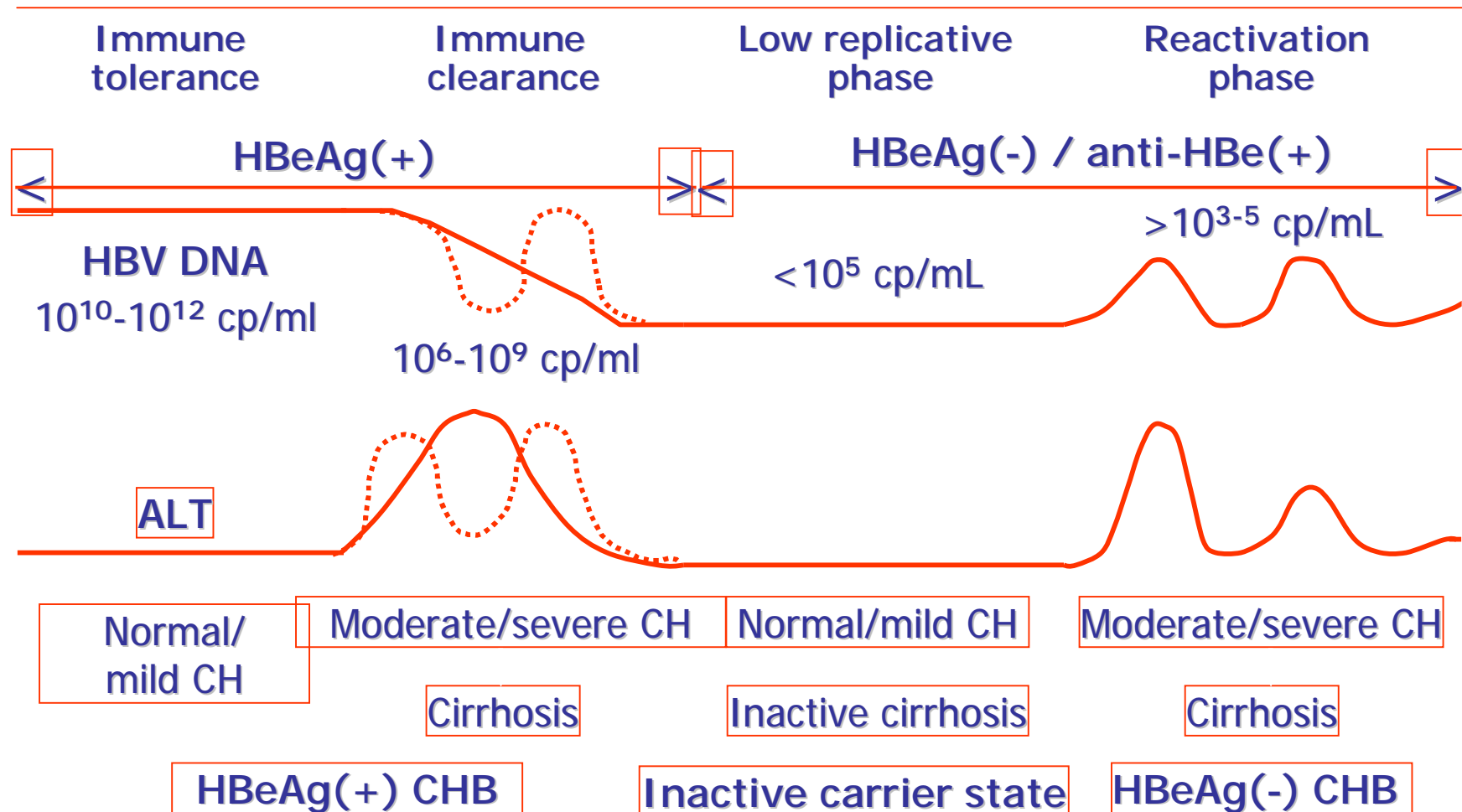
The goals of initial evaluation should be to determine:

1. the phase of HBV infection
2. the severity of disease
3. the need for monitoring and treatment

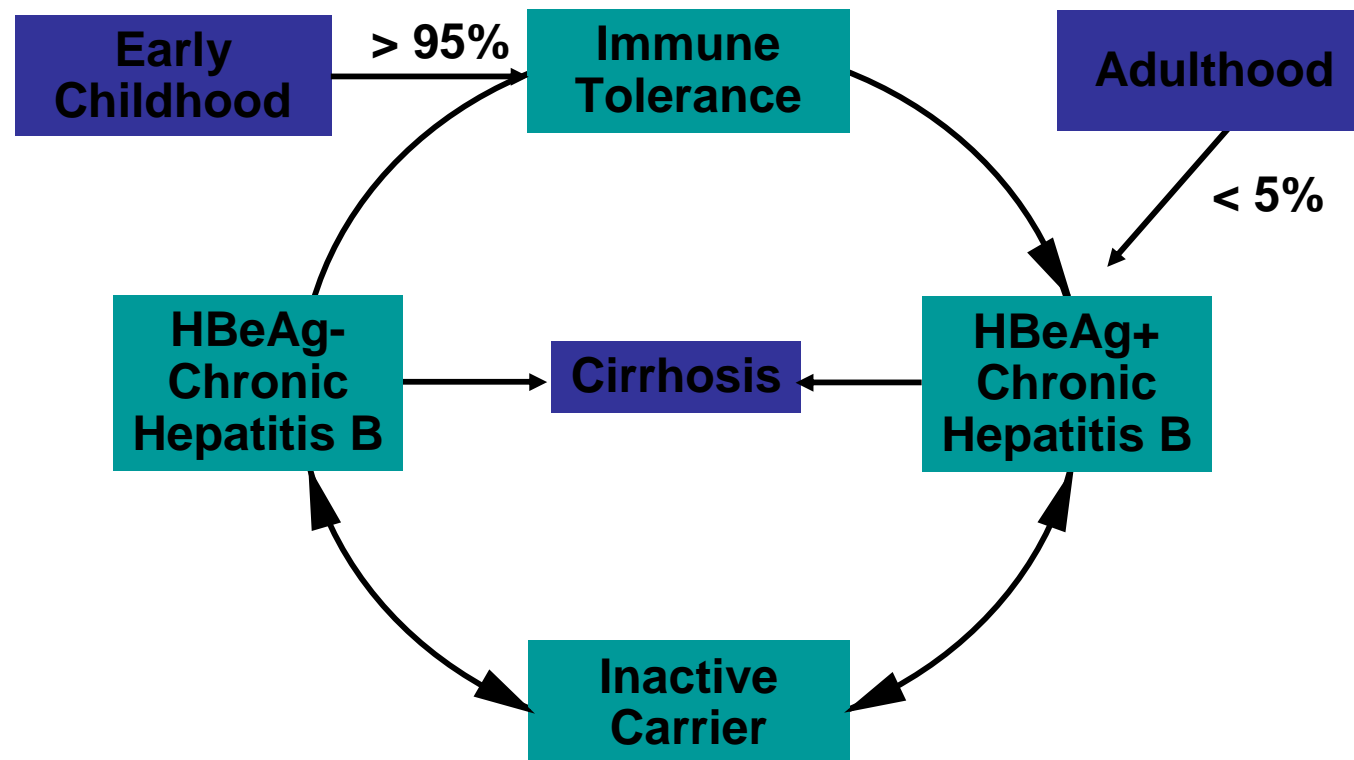
Diagnosi dell'infezione da HBV

Stadio dell'infezione HBV	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA
Infezione acuta da HBV							
Precoce	+	-	+	+	+	-	+
In guarigione	-	-	+	+	-	+	+/-
Guarita	-	+	-	+	-	+	-
Infezione cronica da HBV							
HBeAg+ replicativa	+	-	+/-	+	+	-	Elevato
HBeAg- replicativa	+	-	-	+	-	+	Elev, fluttuante
Portatore inattivo	+	-	-	+	-	+	Basso

Natural history of chronic HBV infection

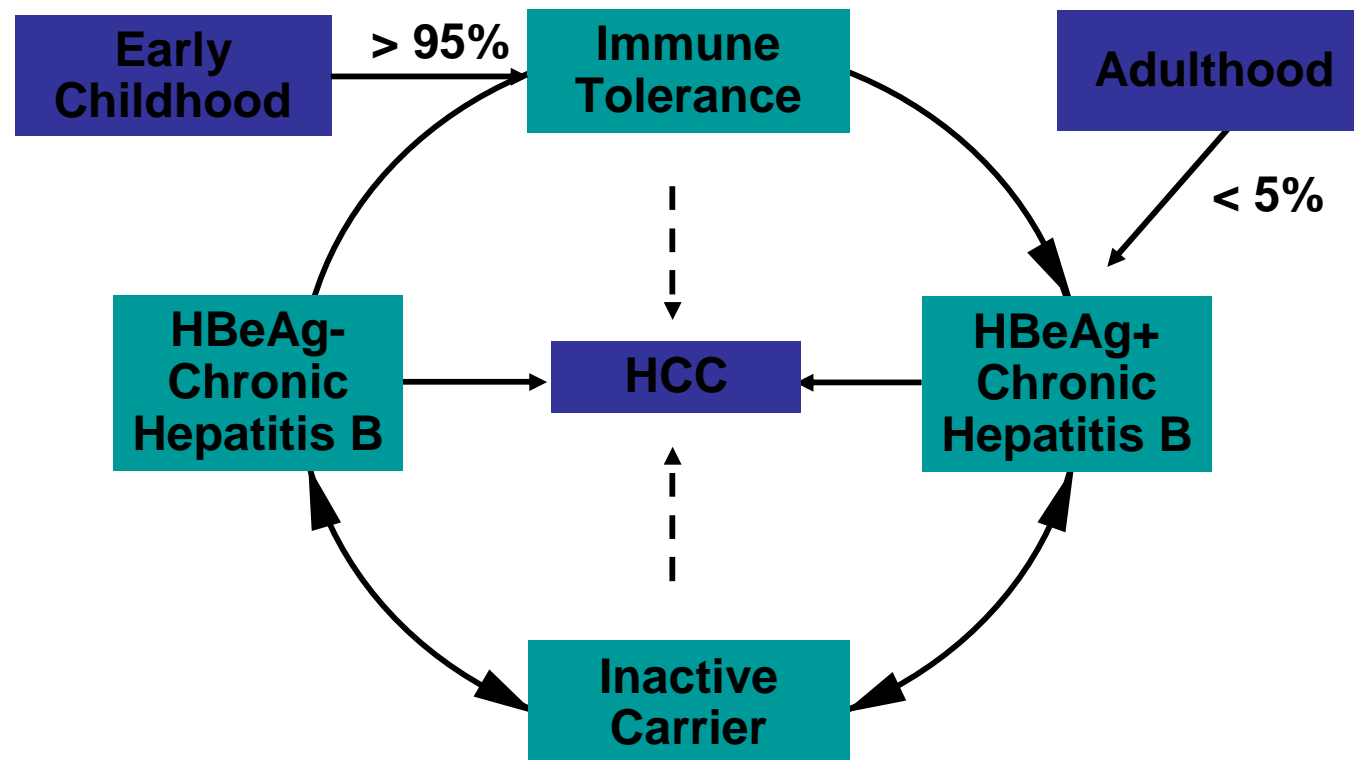


Natural History of HBV Infection



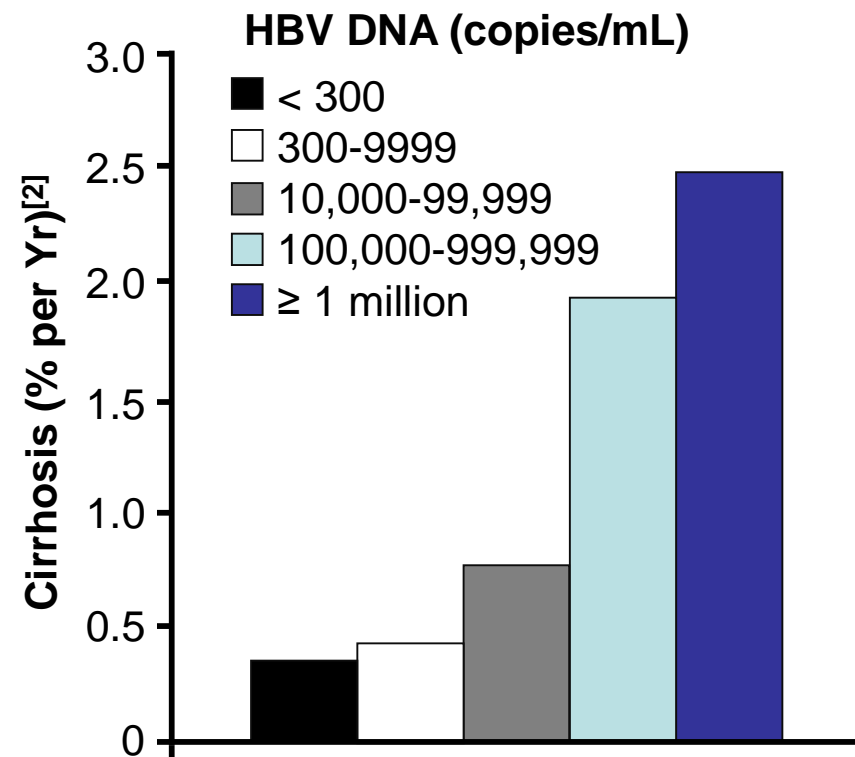
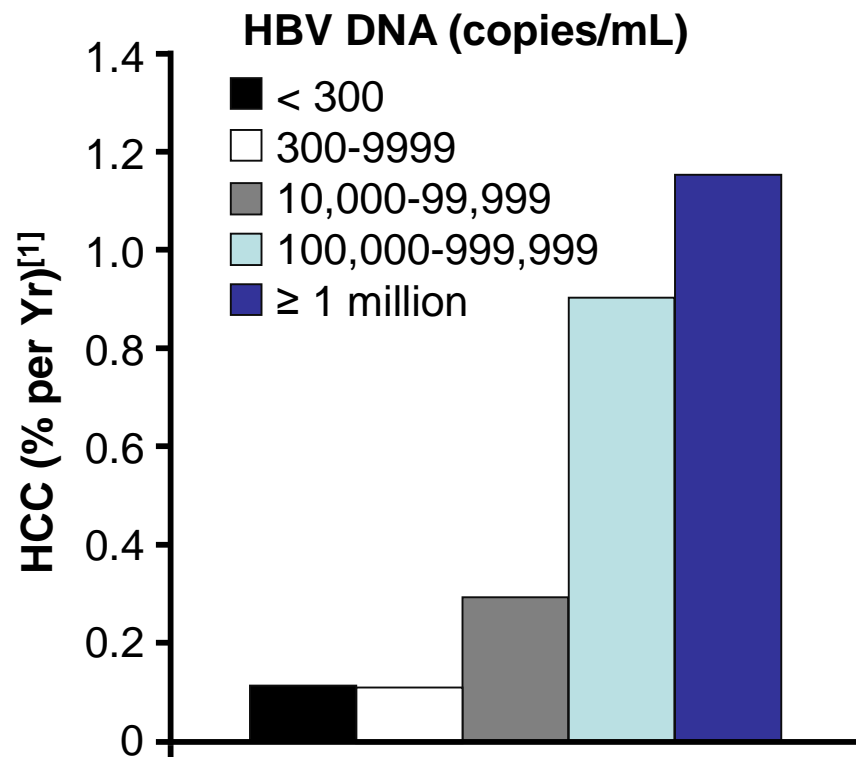
W. Ray Kim, MD. Chen DS, et al. J Gastroenterol Hepatol. 1993;8:470-475.
Seeff L, et al. N Engl J Med. 1987;316:965-970.

Natural History of HBV Infection



W. Ray Kim, MD. Chen DS, et al. J Gastroenterol Hepatol. 1993;8:470-475.
Seeff L, et al. N Engl J Med. 1987;316:965-970.

Risk of HCC and Cirrhosis According to Baseline HBV DNA



1. Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73. 2. Iloeje UH, et al. Gastroenterology. 2006;130:678-686.

HBV-DNA CUT-OFF

- < 1000 IU/mL **INACTIVE**
- 1000-2000 IU/mL **BORDERLINE**
- > 2000 IU/mL **ACTIVE**

Monitor HBV-DNA and ALT every 3-4 months

0 month

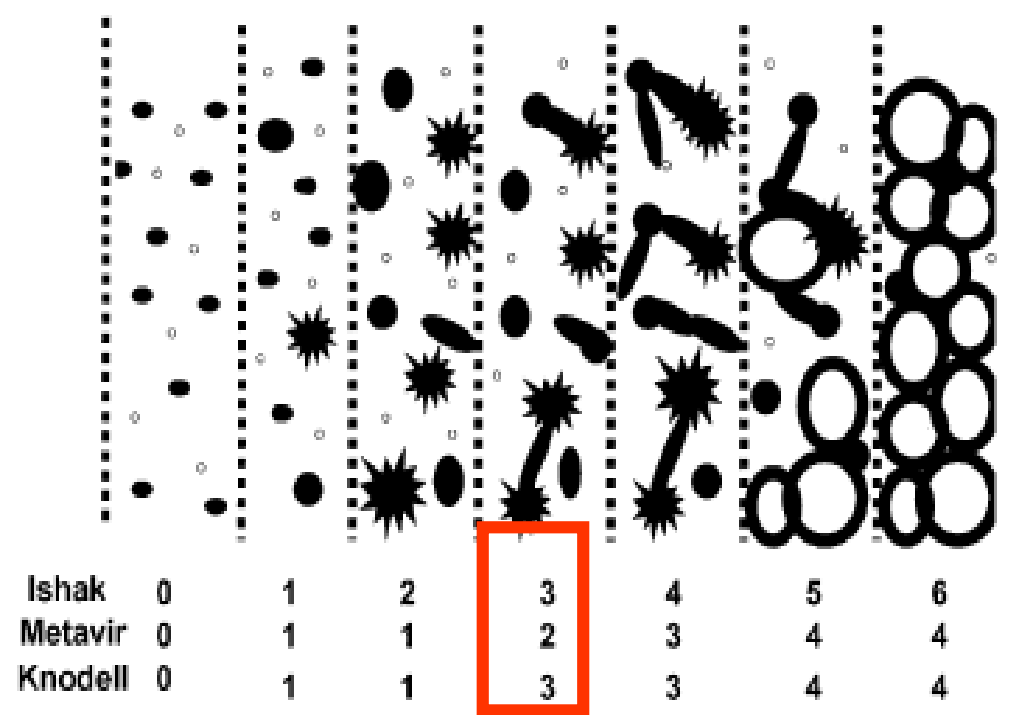


12-18 months

Initial evaluation of CHB

A liver biopsy is recommended in pts with either increased ALT or HBV-DNA levels > 2000 IU/ml (or both)

EASL Guidelines, J Hepatol 2009



Stage of fibrosis: *absent* *mild* *moderate* *severe* *cirrhosis*

NON-INVASIVE METHODS FOR THE ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS IN CHB

1. BIO-MARKERS:

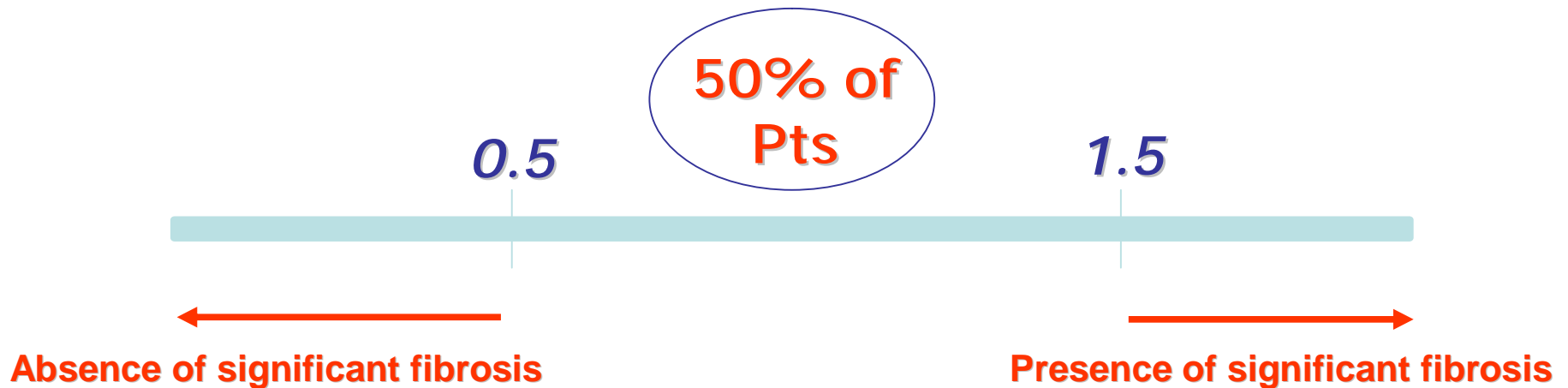
- **APRI** (AST/platelet index)
- **FIBROTEST** (panel of 5 markers: α_2 macroglobulin, total bilirubin, γ GT, ApoA1, aptoglobin)

2. INSTRUMENTAL METHODS:

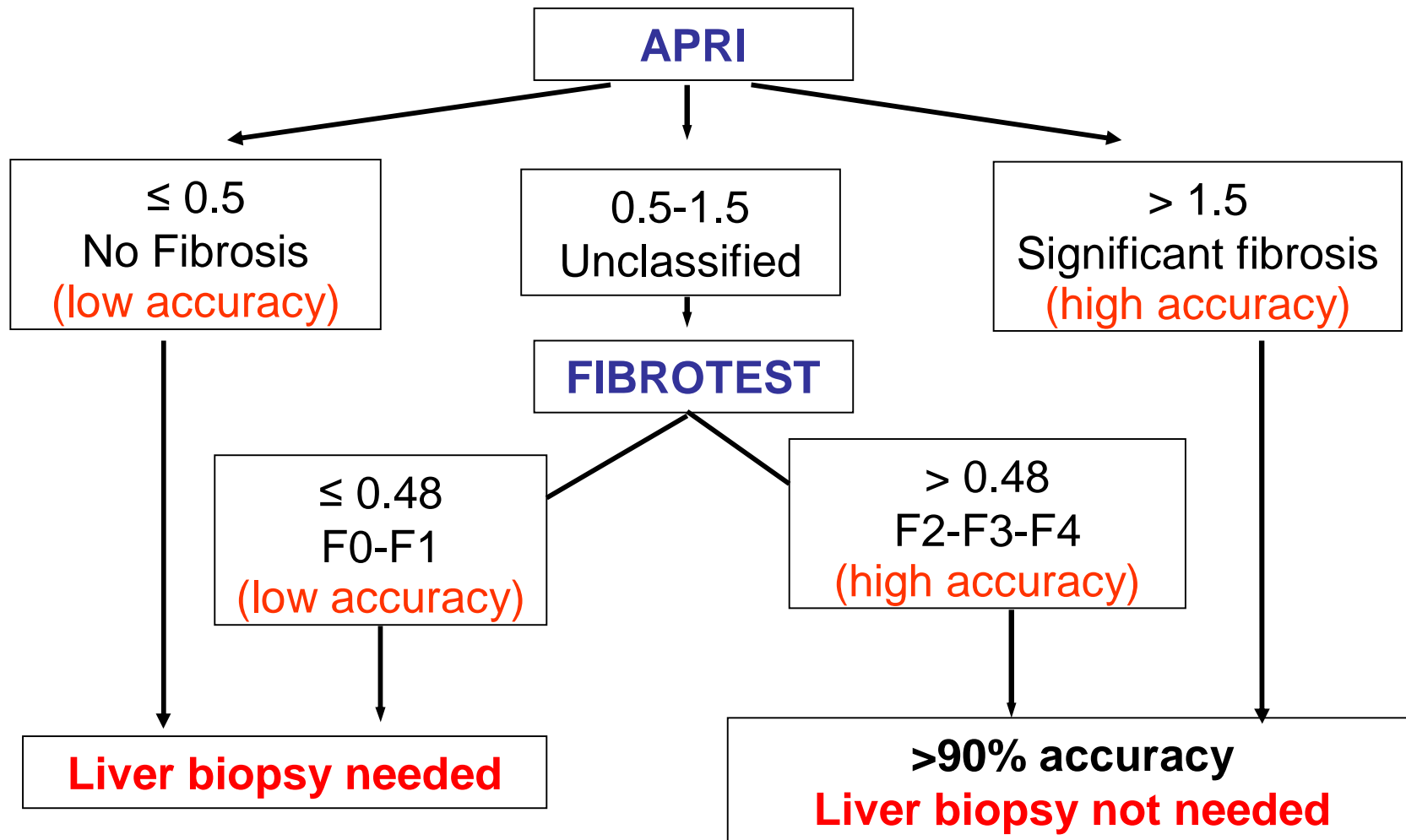
- **FIBROSCAN** (transient elastography)
 - . validated for HCV
 - . in validation for HBV

APRI FOR SIGNIFICANT FIBROSIS

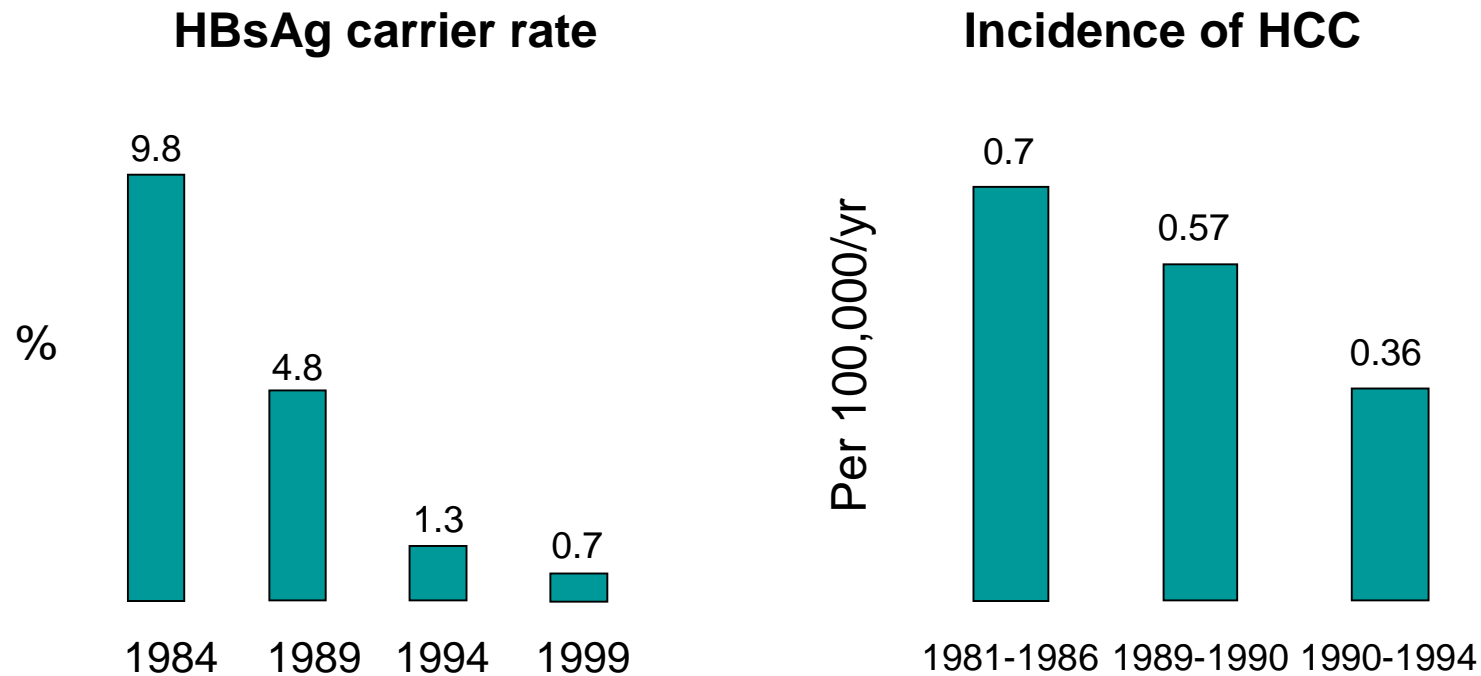
$$\text{APRI} = [\text{AST (}/\text{ULN)} \times 100] / \text{Platelet (} 10^9/\text{L)}$$



SAFE BIOPSY FOR DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT FIBROSIS (\geq F2) IN CHRONIC HEPATITIS B

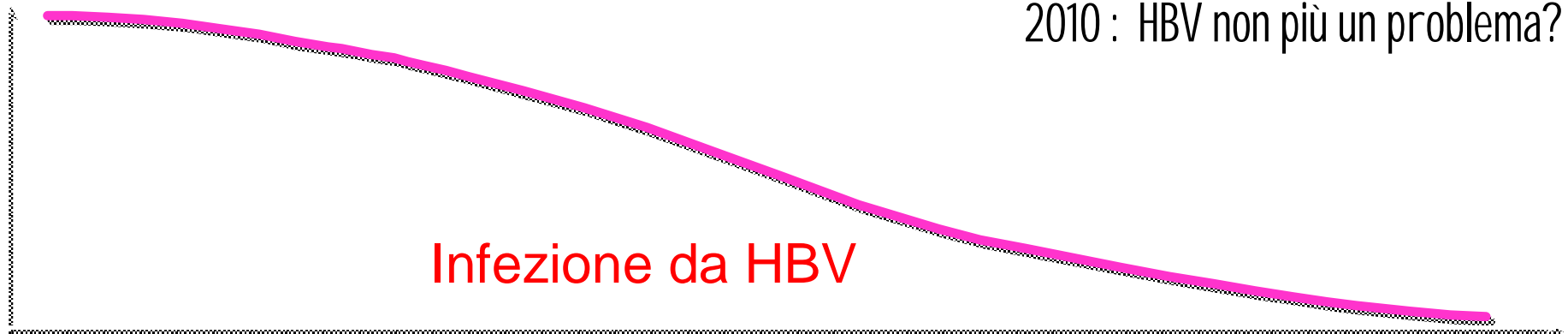
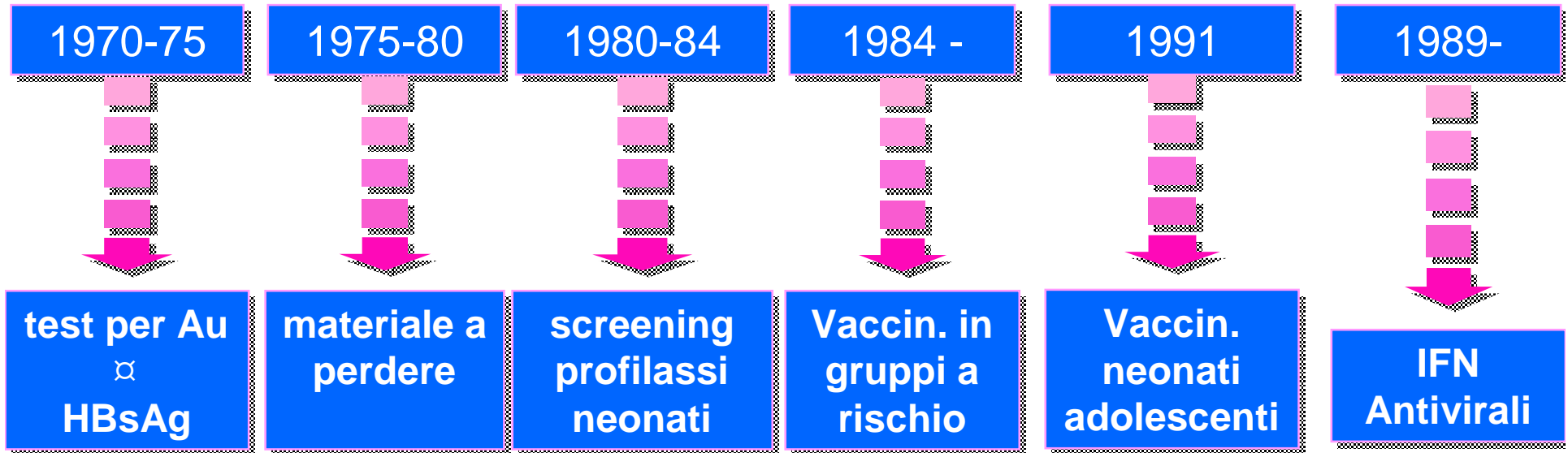


Impact of universal HBV vaccination on HBV infection and HCC in taiwanese children



Chang et al NEJM 1997; 336:1855

HBV - Storia in Italia



Prevalenza di HBV+ in popolazione aperta in Italia

	1970	2000
HBsAg	3-10%	1-2%
antiHBc	40-80%	10-15%

Epatite cronica B in Italia 2010

“vecchi” pazienti

- I taliani
- 90% HBeAg negativi
- età > 45
- genotipo D
- poco coinfecti
(soprattutto HCV)
- Malattia avanzata
- Terapie spesso fallite

“nuovi” pazienti

- Immigrati
- spesso HBeAg positivi
- età < 35
- differenti genotipi
- coinfecti (D, C, HIV)
- “naives” per terapie

Immigrati in Italia (2006) 3.600.000 (= 6.2% popol.)

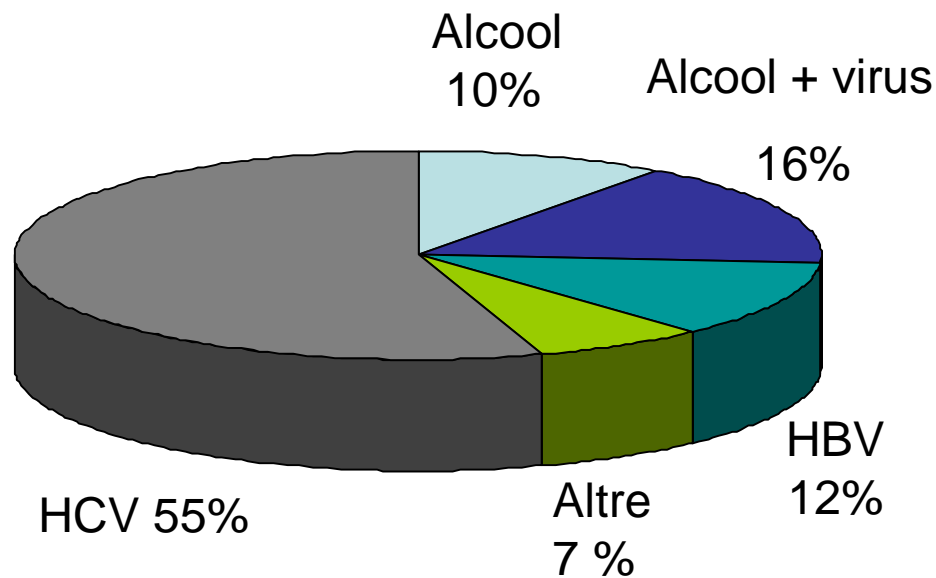
Dossier statistico immigrazione Caritas/Migrantes 2007

Provenienza da	% in Italia	HBsAg %
• Sud America	10%	<2-8%
• Est Europa	50%	2-8%
• Africa	20%	>8%
• Asia	20%	>8%

Fattori eziologici in 9.997 casi correlati all'età

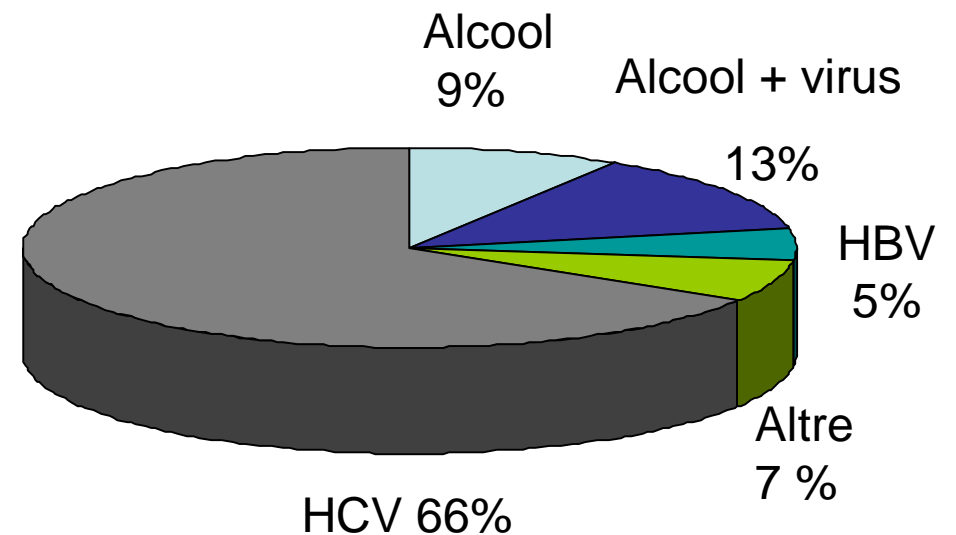
Età < 65 aa.

7123 casi : 71,7%



Età > 65 aa.

2.816 casi : 28,3 %



L'epatite C

- Prevalenza mondiale stimata del 2.3 %
 - OMS stima circa 150 milioni di persone infette
- Causa maggiore di patologie epatiche croniche del fegato (cirrosi e HCC)
- Principale causa di trapianto epatico
- Tendenza alla riduzione nei paesi industrializzati negli ultimi 20 anni
- Mancanza di una vaccinazione efficace

WHO, 2004

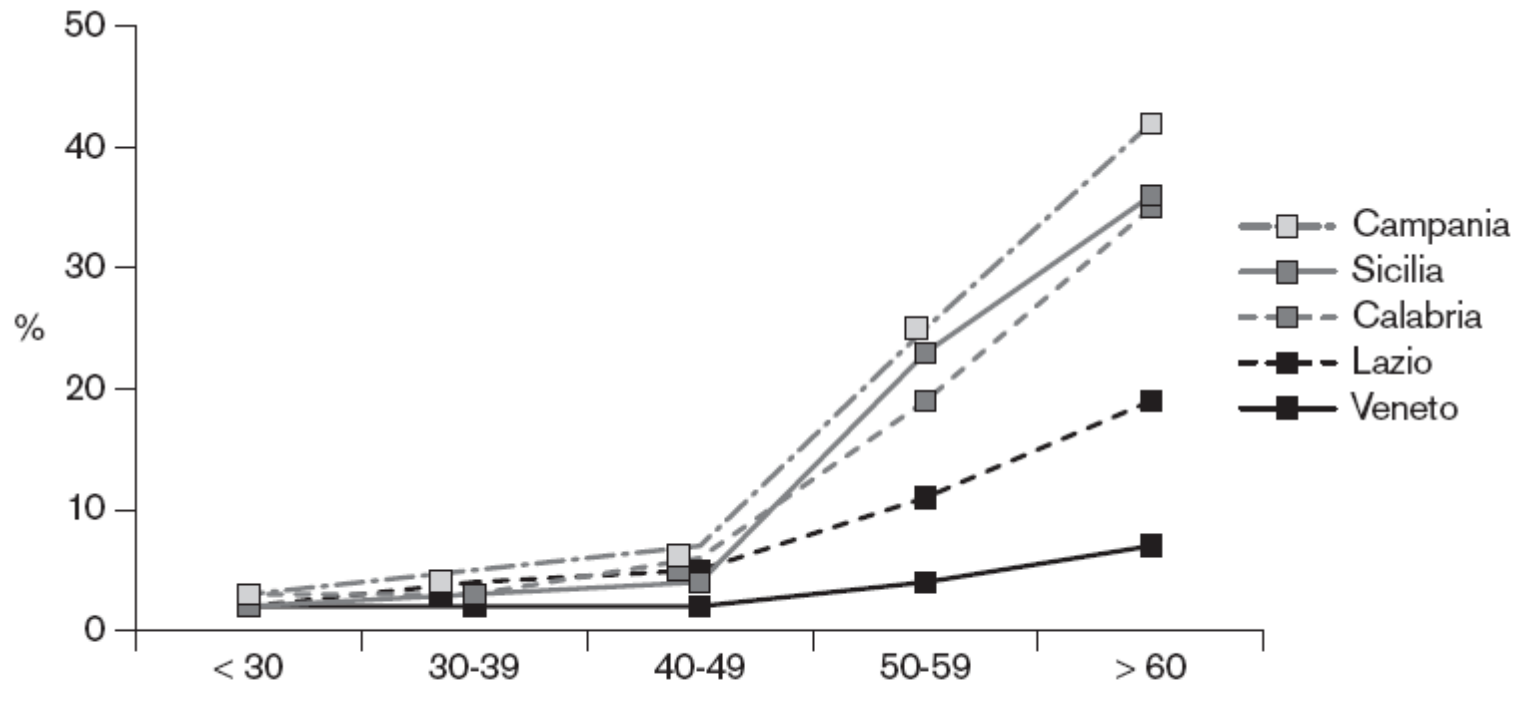
Prevalenza di HCV-RNA in HCV-Ab positivi nella popolazione italiana

Area Geografica	Anti-HCV (%)	HCV-RNA (%)
Campania	16.2	54.4
Puglia	24.6	79.6
Calabria	12.6	84.7
Sardegna	2.7	63.1
Emilia	2.3	86

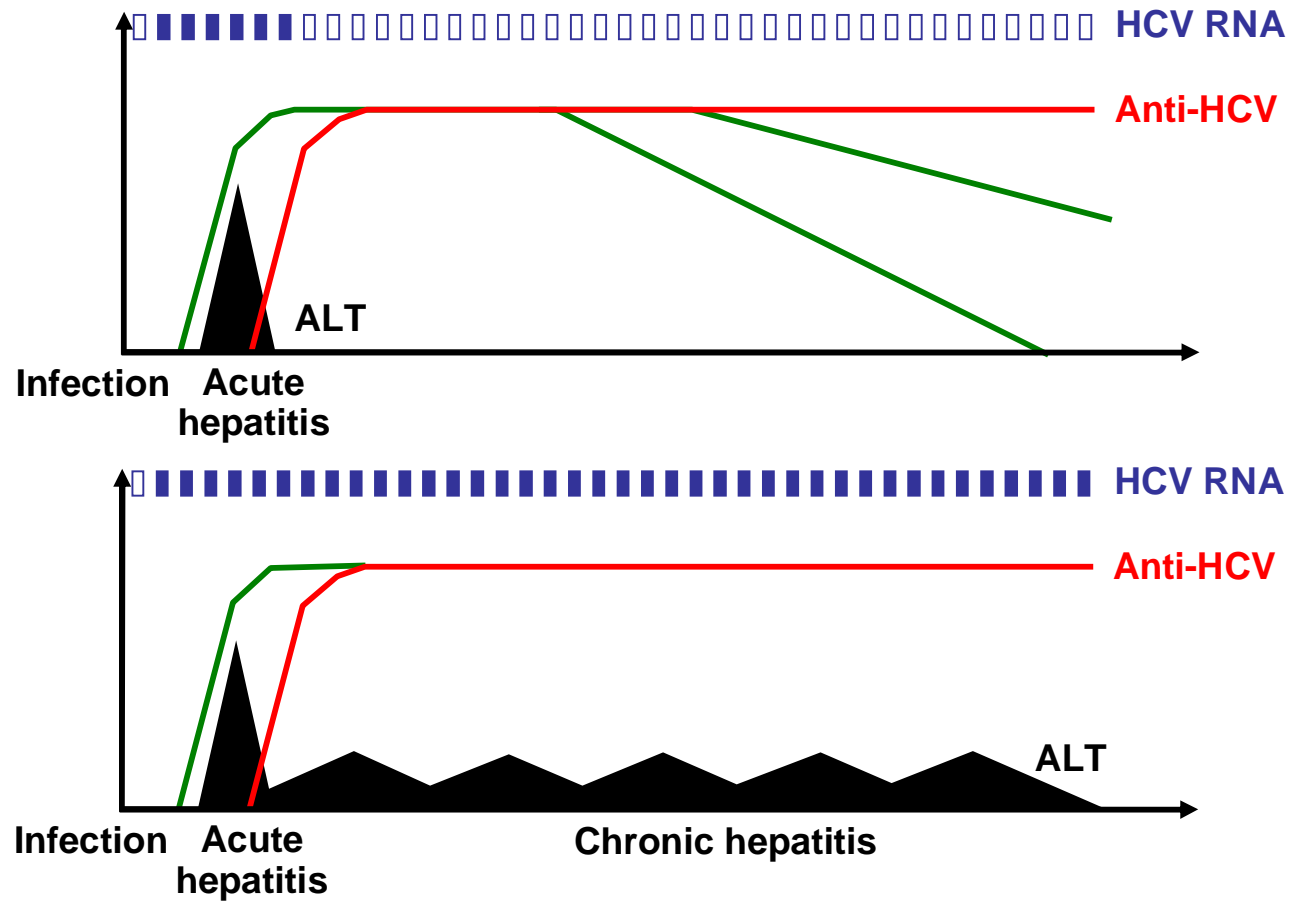
Decessi in Italia per epatopatia cronica: 2 decessi/h, >20.000/anno
(HCV responsabile del 65% dei casi)

Istituto Superiore di Sanità - 2005

Prevalenza età specifica in Italia dell'epatite C



Evolution of HCV Markers After Acute Infection



Interpretation of HCV assays

Anti-HCV	HCV-RNA	Interpretation
Positive	Positive	Acute or chronic HCV depending on the clinical context
Positive	Negative	Resolution of HCV; acute HCV during period of low viremia
Negative	Positive	Early acute HCV infection; chronic HCV in setting of immunosuppressed
Negative	Negative	Absence of HCV infection

AASLD practice guidelines, Hepatology 2009; 49: 1335

Role of the liver biopsy in HCV infection

- ∅ The decision to perform a liver biopsy should be individualized as the resulting information will influence the decision to treat
 - § Most important if questions about the risk/benefit ratio (eg high risk of adverse events)
 - § In patients with HCV genotype 2 or 3 a liver biopsy may be unnecessary since more than 80% of them respond to standard-of-care treatment
 - § Important in patients with HCV genotype 1 since less likely to respond to therapy:
 - Liver biopsy can aid decision regarding therapeutic intervention:
 1. withhold or delay treatment in slowly progressive disease (fibrosis stage $F \leq 2$ and long standing infection);
 2. Advise treatment for those with more advanced fibrosis stage ≥ 3
 - If liver biopsy is performed and treatment is withheld, a common strategy is to repeat liver biopsy 4 to 5 years later and reconsider treatment should there be evidence of disease progression

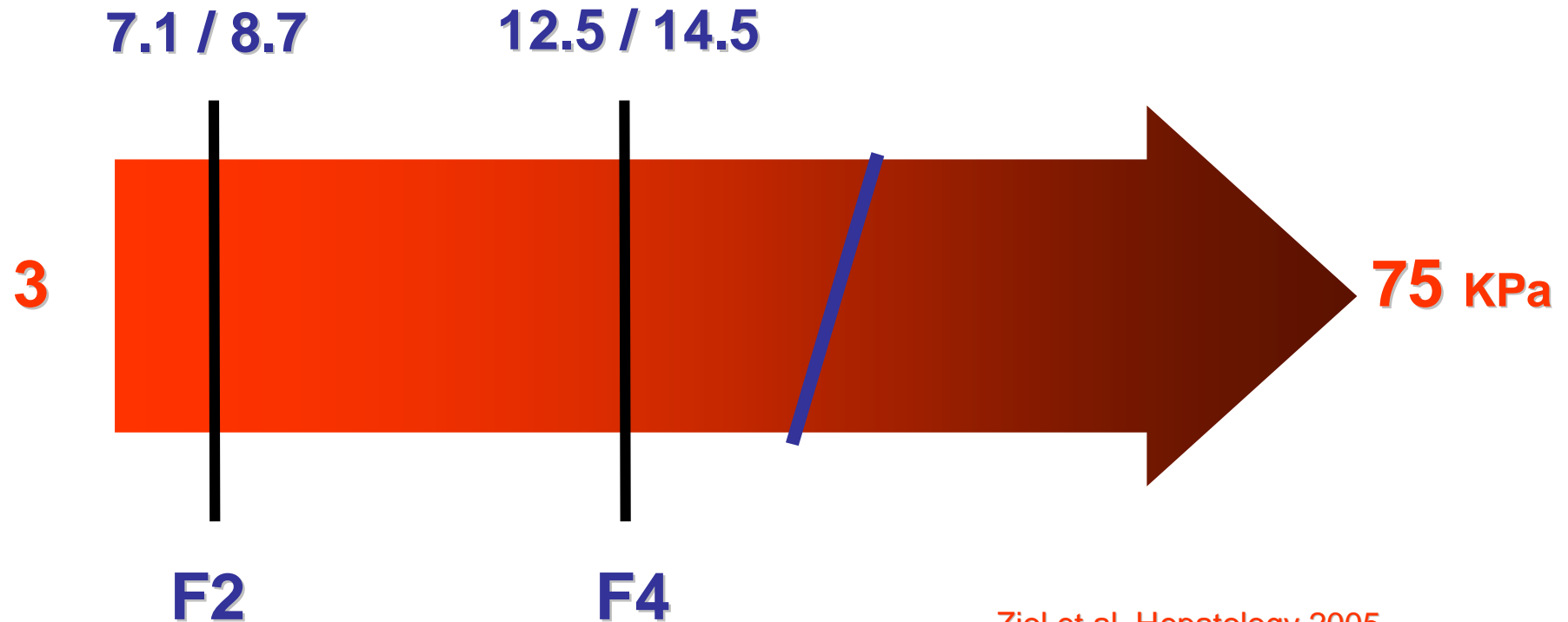
AASLD practice guidelines, Hepatology 2009; 49: 1335

Fibroscan



FIBROSCAN: cut-offs

Value in KiloPascal



3

75 KPa

F2

F4

Fibrosis Stage

Ziol et al, Hepatology 2005
Castera et al, Gastroenterology 2005

FIBROSCAN

Accuracy in hepatitis C

Accuracy for \geq F2

Accuracy for F4

Sandrin 2003

88

99

Castera 2005

83

95

Ziol 2005

79

97

Foucher 2006

80

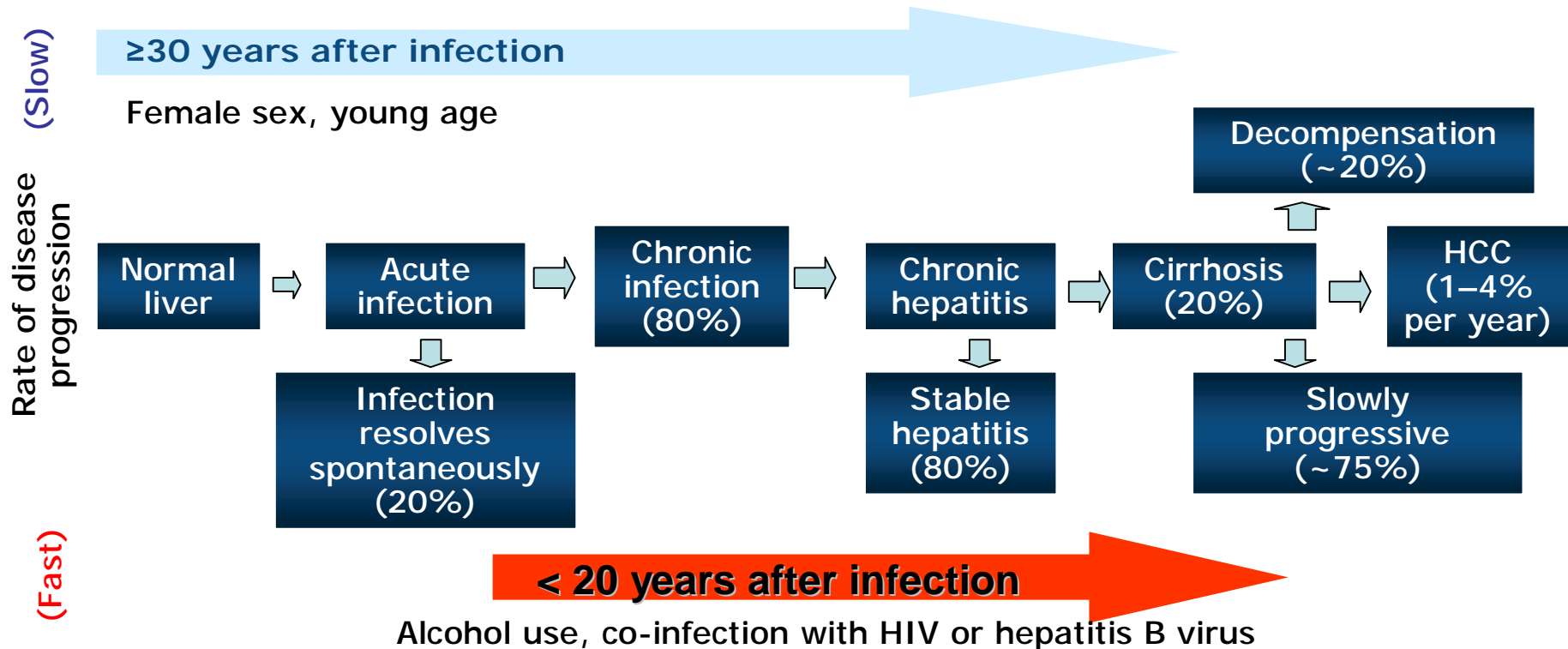
96

**Ganne-Carriè
2006**

Nd

95

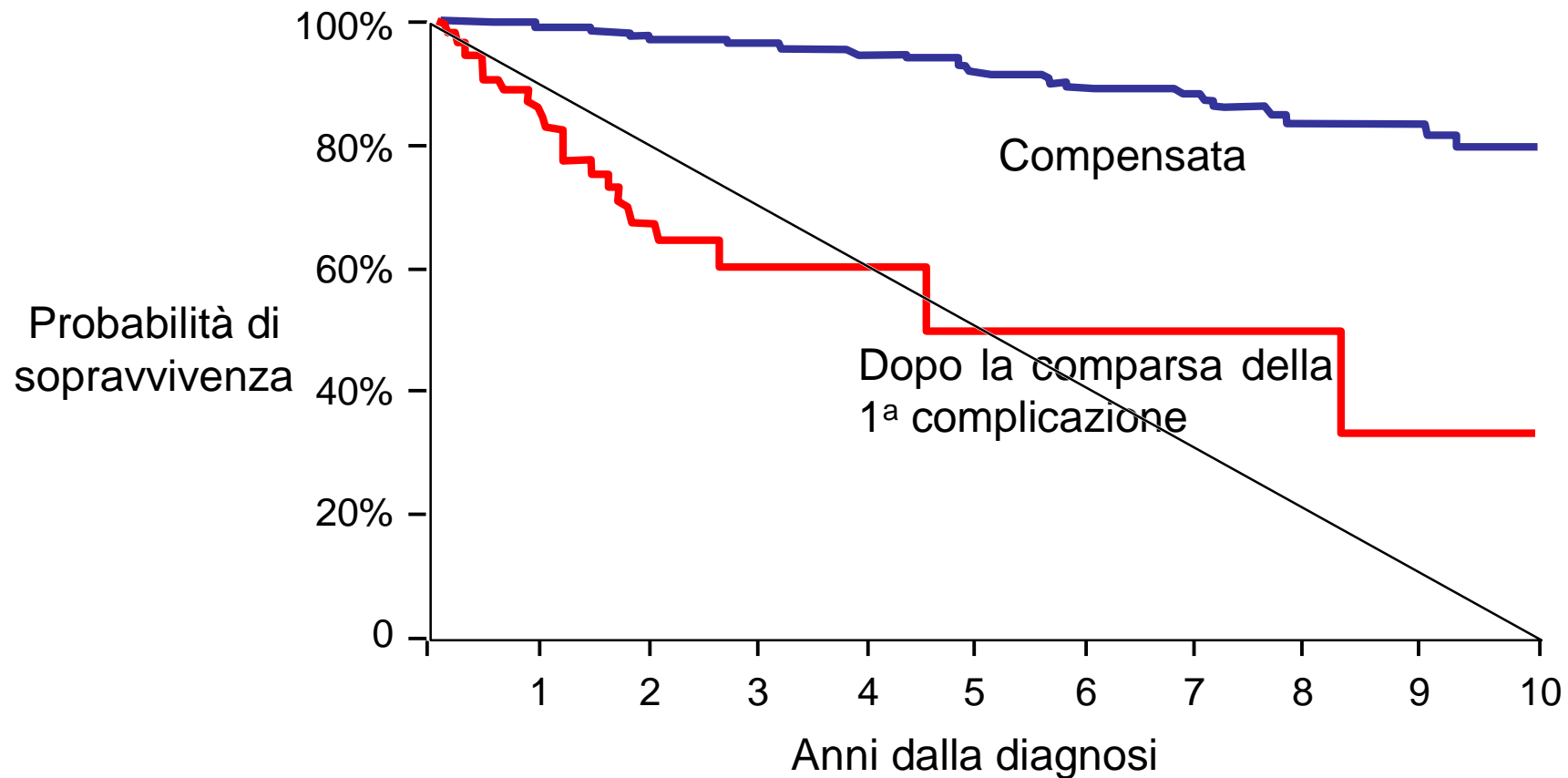
Storia naturale dell'epatite HCV



HCC = hepatocellular carcinoma

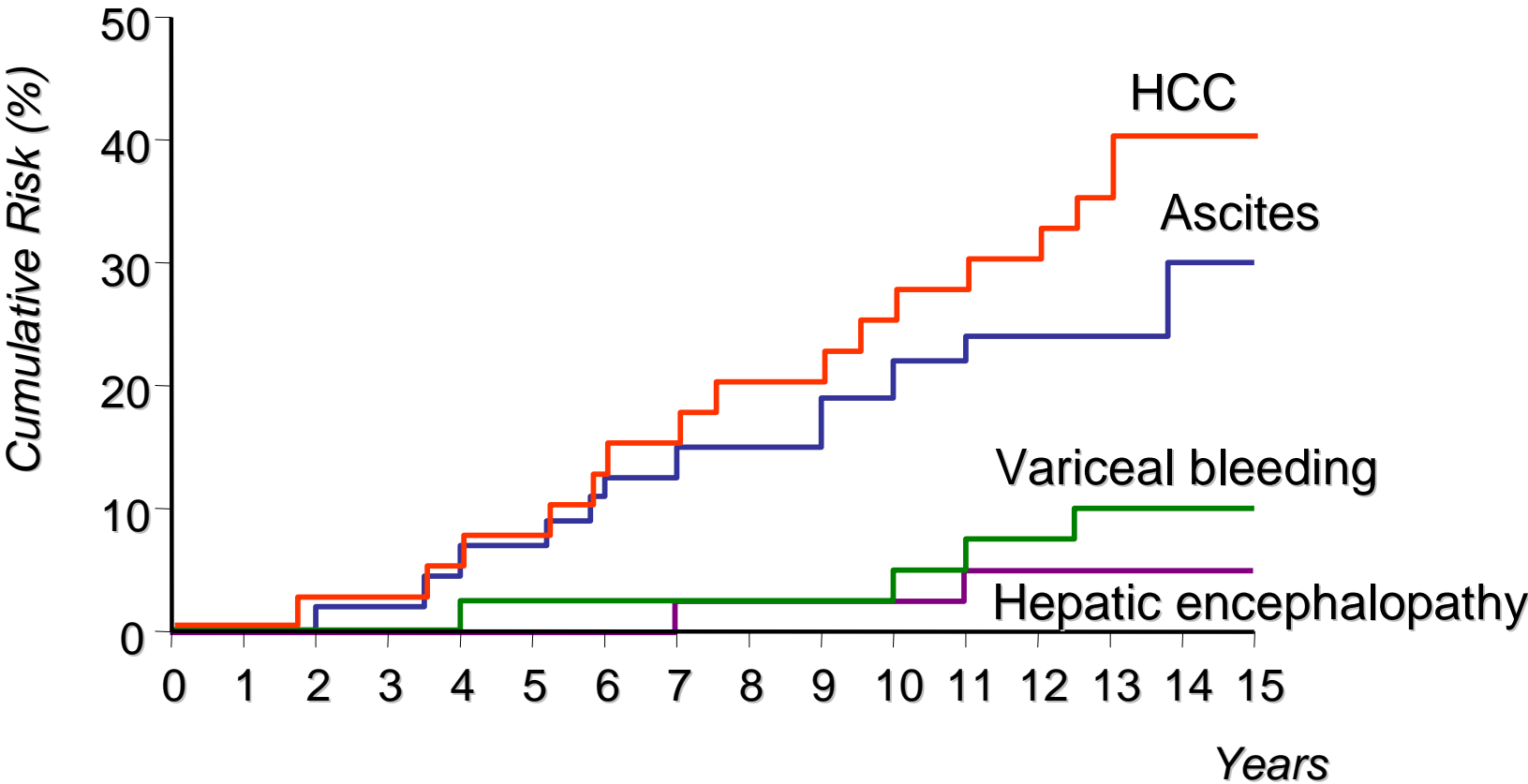
Lauer G & Walker B. N Engl J Med 2001; 345: 41

Storia Naturale della Cirrosi



Fattovich G, et al, *Gastroenterology*. 1997;112:466

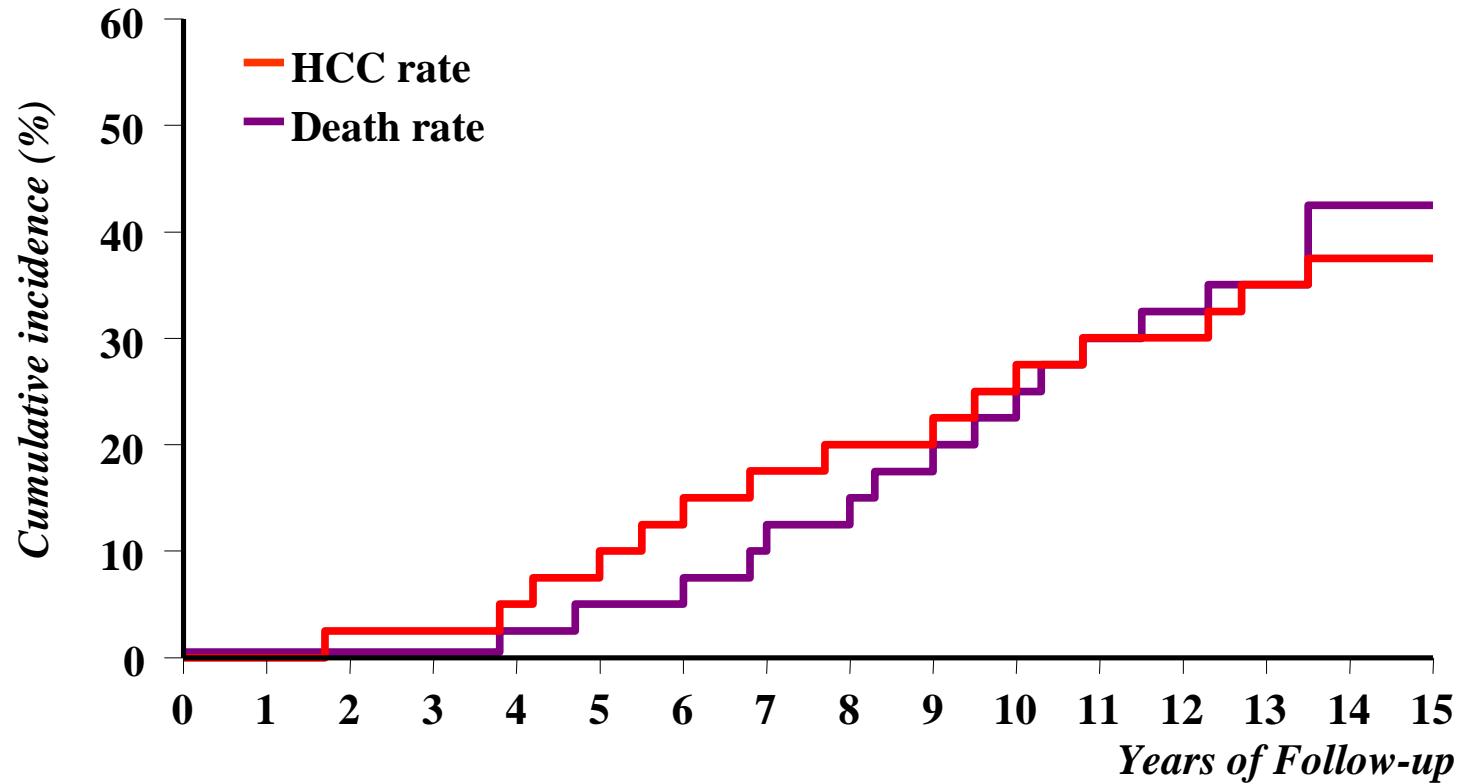
Incidenza delle complicanze maggiori nei pazienti con cirrosi epatica compensata



Benvegnù et al., Gut 2004

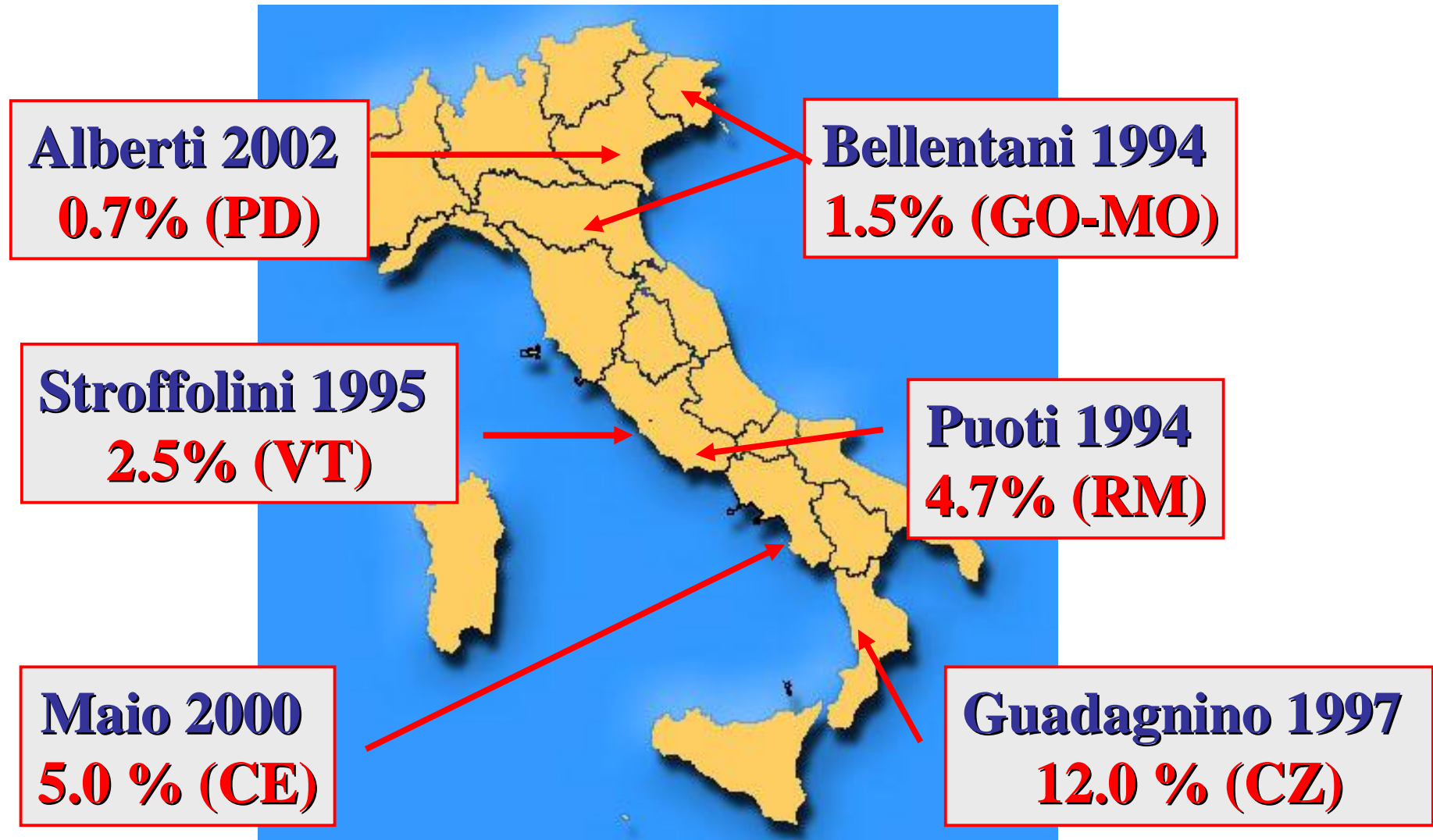
Incidenza di epatocarcinoma e morte nella cirrosi epatica virale compensata

Kaplan-Meier method

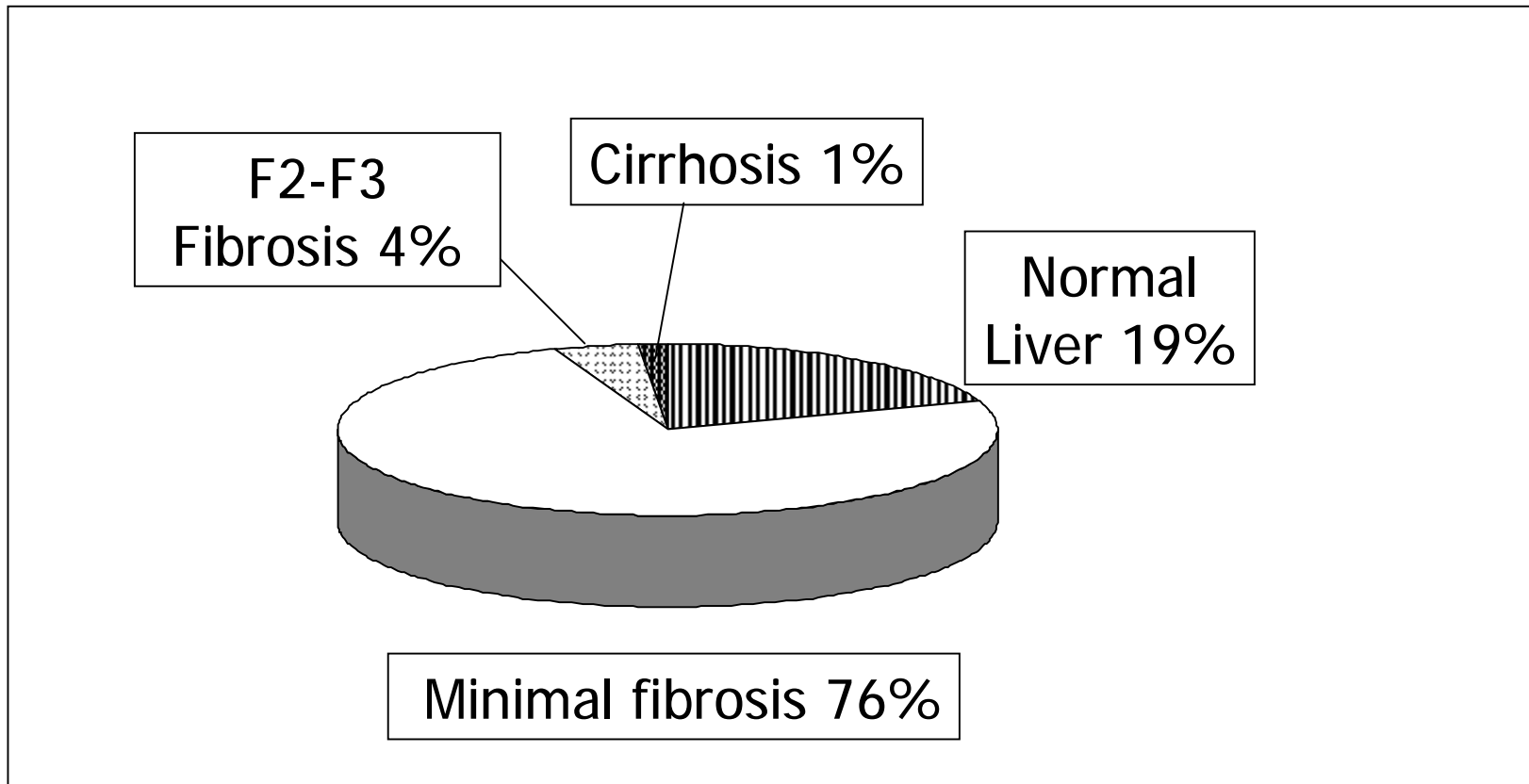


	5 years	10 years
HCC	8%	28%
Death	5%	25%

Prevalenza dei pazienti HCV Pos con ALT normali



Istologia in pazienti con Alt normali



Impatto patologia epatica virus correlata

Dipartimento Medico AUO Ferrara

