

BANCA BIOLOGICA ISS:

proposta di utilizzo per le stime di prevalenza

Simona Giampaoli, Anna Rita Ciccaglione

Istituto Superiore di Sanità



**Prevalenza e carico dell' infezione cronica da virus
dell'epatite C in Italia:**

studio nazionale in un campione rappresentativo della popolazione generale

proposta per uno

STUDIO EPIDEMIOLOGICO NAZIONALE

Anna Rita Ciccaglione

Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Istituto Superiore di Sanità



Perché uno studio nazionale ?

non esiste uno studio epidemiologico nazionale : **ATTUALE**
rappresentativo della popolazione generale

Il costo elevato dei nuovi farmaci impone una
PROGRAMMAZIONE delle terapie in base alla gravità della patologia :

- ***maggiore precisione nei numeri***

stima del n° infetti non disponibile

stima n° malati a diverso grado : alcuni dati disponibili da ri-organizzare, integrare in database nazionali-regionali

auspicabile: REGISTRO NAZIONALE

- ***dati sia nazionali che regionali***



**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**

SIXTY-THIRD WORLD HEALTH ASSEMBLY

Agenda item 11.12 21 May 2010

Viral hepatitis Resolution WHA63.1

Viral hepatitis as a global public health problem

185 million people currently infected with hepatitis C virus (HCV)

350.000 die each year for HCV-related cirrhosis and liver cancer (WHO 2014)

Viral Hepatitis is a *silent epidemic*
>70% of individuals *are unaware of their infection*



WHO Calls For High-Priced Drugs For Millions With Hepatitis C

by RICHARD KNOX

April 09, 2014 9:54 AM ET

WHO 2014

partner content from **KHN**
KAISER HEALTH NEWS



***How costs can be managed
in an era of limited resources ?***

Advocates demonstrate in favor of cheaper generic drugs to treat hepatitis C in New Delhi on March 21. The disease is common among people who are HIV positive.

WHO 2014

Global seroprevalence of HCV by region

Region	Prevalence (%)	Estimated number of people infected
Asia Pacific	1.4	>2.4 million
Central Asia	3.8	>2.9 million
East Asia	3.7	>50 million
South Asia	3.4	>50 million
South-East Asia	2.0	>11 million
Australasia	2.7	>0.6 million
Caribbean	2.1	>0.7 million
Central Europe	2.4	>2.9 million
Eastern Europe	2.9	>6.2 million
Western Europe	2.4	>10 million
Andean Latin America	2.0	>1.0 million
Central Latin America	1.6	>3.4 million
Southern Latin America	1.6	>0.9 million
Tropical Latin America	1.2	>2.3 million
North Africa/Middle East	3.6	>15 million
North America	1.3	>4.4 million
Oceania	2.6	>0.2 million
Central sub-Saharan Africa	2.3	>1.9 million
East sub-Saharan Africa	2.0	>6.1 million
South sub-Saharan Africa	2.1	>1.4 million
West sub-Saharan Africa	2.8	>8.4 million

GLOBAL BURDEN OF DISEASE

highest number of people infected

Central-East-South Asia

>100 million

North Africa/Middle East

15 million

Central-East-South-West

sub-Saharan Africa

17.8 million

Source: Adapted from Mohd Hanafiah et al., 2013¹



WHO 2014 :
Burden of disease in EUROPE

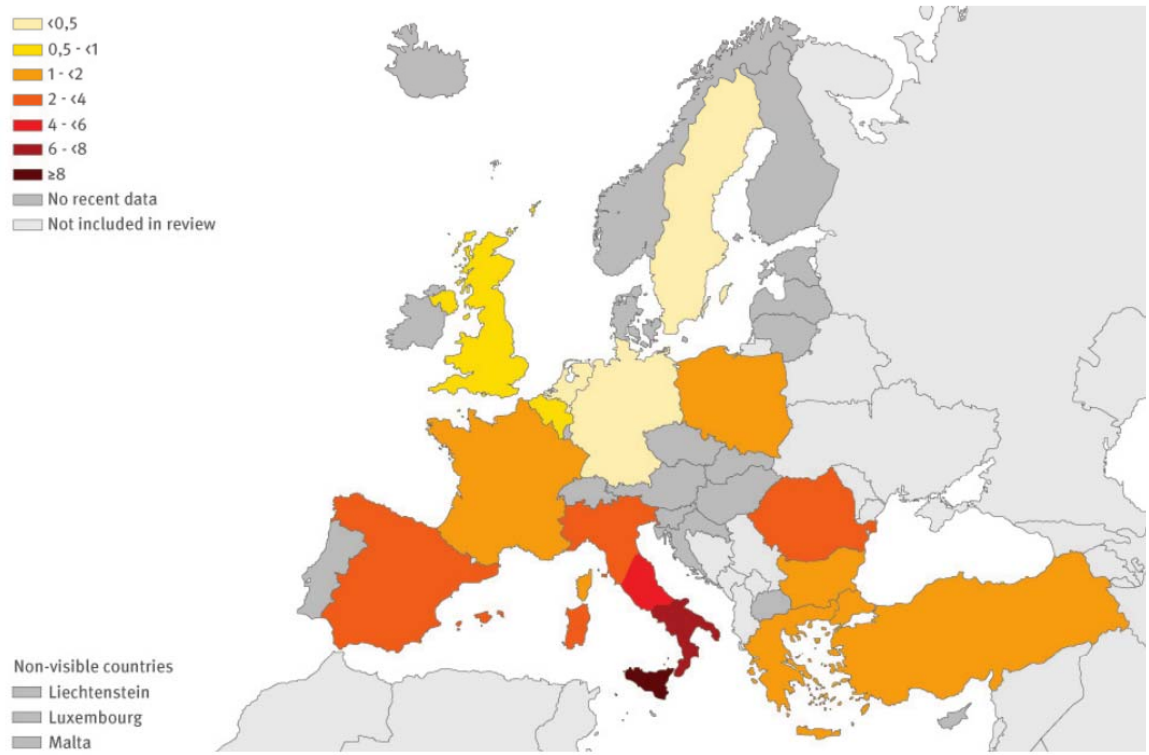
Central Europe > ***2.9 million***
East Europe > ***6.2 million***
Western Europe > ***10 million***



ECDC Technical Report (2010)

Hepatitis C in the EU neighborhood

Figure 3b. Hepatitis C prevalence in the general population: anti-HCV



data from
34 countries
(27 EU + 7 on the borders)

Italy HCV prevalence group: HIGH

a country with one of the highest prevalence in Europe

largest number of HCV infected individuals

ARE DATA REPRESENTATIVE AND RECENT ?

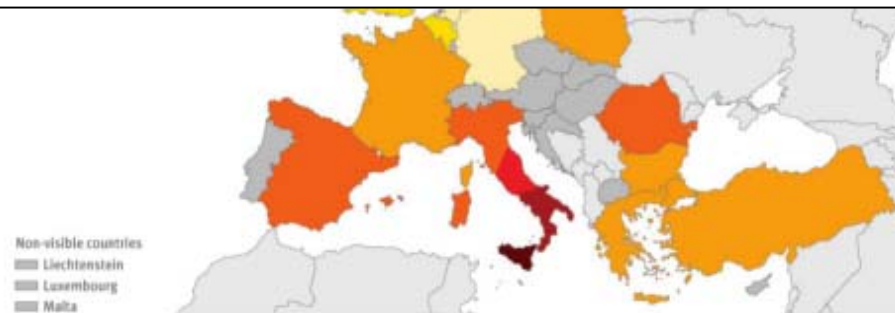


ECDC Technical Report (2010)
Hepatitis C in the EU neighborhood

ECDC data : LIMITATIONS

34 countries (27 EU + 7 on the borders) :

- **REPRESENTATIVE DATA** : **only 3 countries** (Czech Republic, Germany and Romania)
- **RECENT DATA** : **14 countries**



ECDC recommend to collect recent and more representative prevalence data to exactly estimate the infection burden

Number of HCV-positive individuals in Italy ECDC 2010

**Nonostante studi non recenti e non rappresentativi
ECDC stima il numero di infetti in Italia !**

Figure 7. Estimated number of anti-HCV-positive individuals by country, based on general population prevalence estimates



**serve una stima corretta della prevalenza dell'infezione C in Italia
(una nuova posizione, più verosimile, nel panorama Europeo) :**

un valido motivo per fare uno studio nazionale !

**Stima «???»: basata su prevalenza media (5,2%)
di 11 studi, tutti regionali, condotti in un arco di
tempo di 12 anni (1994-2006)**



Infezione da HCV in Italia :

alcuni cambiamenti epidemiologici...negli ultimi decenni



Infezione da HCV in Italia :

cambiamenti ...

Epatite acuta C: riduzione dell'incidenza negli ultimi decenni

2 (1991) → 0,2 casi per 100.000 (2010)

TABLE I. Incidence (per 100,000 Inhabitants) of Symptomatic Acute Hepatitis C Notified in Italy by Age Groups

Year	Age groups (years)			Total	
	0–14 Incidence	15–24 Incidence	≥25 Incidence	Incidence	Population surveyed
1991	1	5	2	2	16,401,503
1992	0	4	2	2	22,622,762
1993	0	3	1	2	22,622,762
1994	0	3	2	2	22,804,610
1995	0	2	2	2	23,060,981
1996	0	2	1	1	25,900,850
1997	0	1	1	1	31,882,134
1998	0	1	1	1	31,882,134
1999	0.2	1	1	1	32,331,986
2000	0.1	0.7	0.7	0.7	33,429,357
2001	0.4	1	1	0.7	33,429,357
2002	0.1	1	1	0.7	33,429,357
2003	0.1	0.6	0.9	0.7	33,429,357
2004	0.1	0.4	0.7	0.6	33,701,132
2005	0	0.6	0.6	0.5	35,194,296
2006	0.06	0.5	0.6	0.5	35,194,296
2007	0.03	0.4	0.6	0.5	35,194,296
2008	0.02	0.4	0.5	0.4	32,710,179
2009	0	0.2	0.2	0.2	41,332,167
2010	0	0.2	0.4	0.2	41,612,521

SEIEVA 1991–2010.

Infezione da HCV in Italia : cambiamenti ...

Epatite acuta C: **cambiamento del ruolo di vari fattori di rischio**

TABLE V. Frequency (%) of Risk Factors Reported by Symptomatic Acute Hepatitis C Cases and Acute Hepatitis A Cases (Control Group) Notified to SEIEVA in 2003–2010* (Adjusted** Odds Ratios (_{adj}OR) and Population Attributable Risk (PAR))

Risk factor	Hepatitis C ^a , total cases = 1,053 (%)	Hepatitis A ^a , total cases = 5,326 (%)	_{adj} OR		PAR ^b (%)
			Value	95% CI	
Intravenous drug use	29.0	2.5	30.5	19.0–49.1	30.5
Nosocomial exposure ^c	36.6	7.9	6.6	4.6–9.4	39.6
Dental therapy	24.3	21.7	0.9	0.7–1.3	—
Cosmetic treatments with percutaneous exposure ^d	27.9	19.2	1.7	1.2–2.4	11.1
Promiscuous sexual activity ^e	18.9	25.4	0.3	0.2–0.6	—
Unsafe sexual practices ^f	18.4	9.30	3.1	1.9–5.2	13.2
Cohabitation/sexual partnership with HCV+ carriers	15.8	1.6	11.3	6.6–19.2	16.3
Cohabitation/sexual partnership with intravenous drug user	11.0	1.0	1.5	0.7–3.4	—

netta riduzione (scomparsa) :

trasfusione di sangue e/o emoderivati (sicuri dal 1992 e 1987 rispett.)

uso multiplo di siringhe di vetro (fino 1970)

emergenza di altre modalità, fattori di rischio principali :

esposizione nosocomiale (PAR 39.6%)

uso di droghe per via endovenosa (PAR 30.56%)

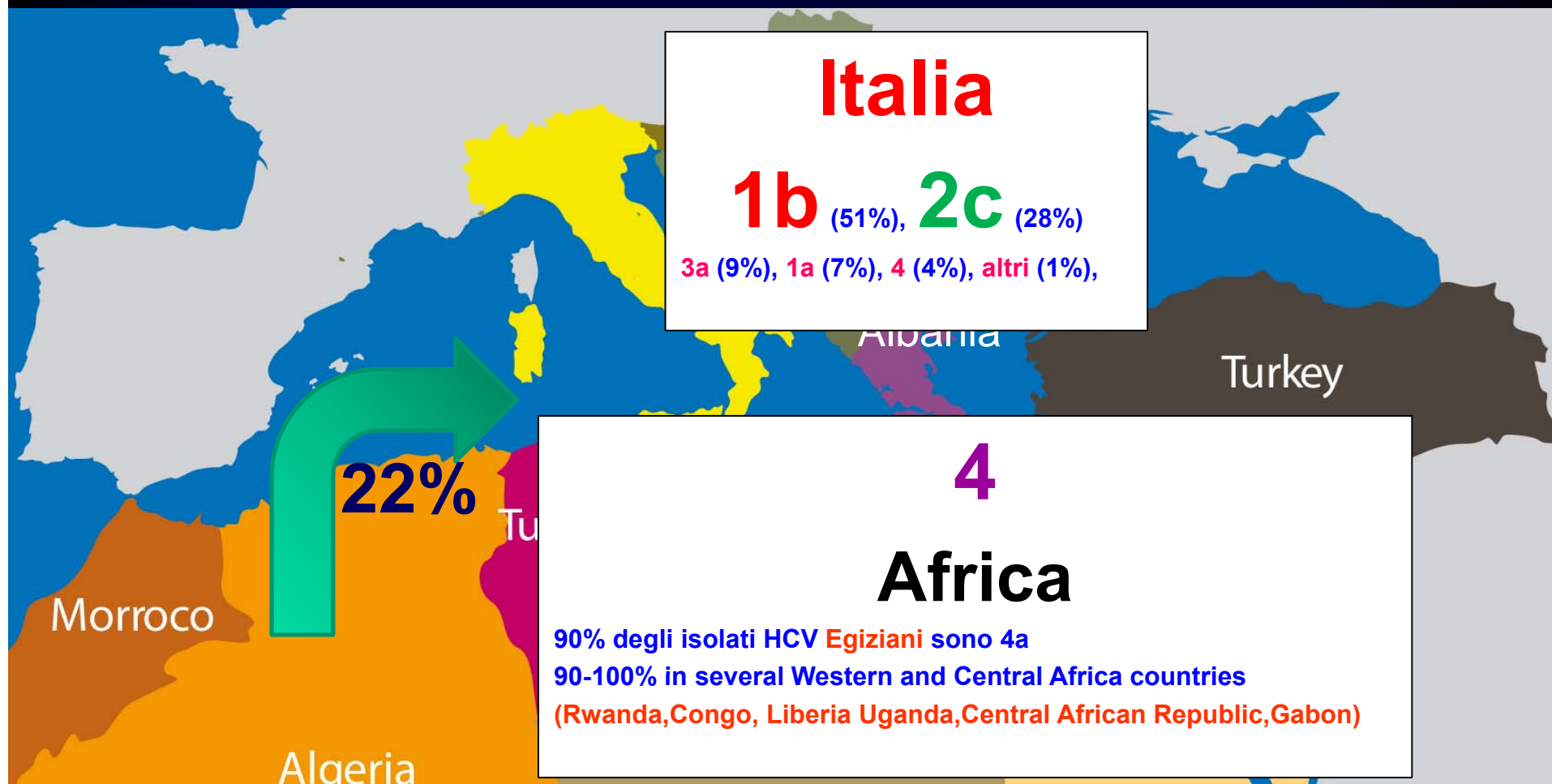
trattamenti cosmetici (PAR 11.1%) (piercing, tatuaggi, manicure/pedicure, rasatura dal barbiere e agopuntura)

Spada et al. J Med Virol 2013



Infezione da HCV in Italia :

Popolazioni in movimento: *circolazione di nuovi genotipi*



1.105.826 su 5.011.000 (22%) cittadini stranieri residenti in Italia
provengono dall'**Africa** (Caritas Migrantes 2012)

Con la **Risoluzione 63.18** del 2010, l'OMS riconosce le epatiti virali come un grave problema di salute pubblica e richiede agli Stati membri un approccio globale alla [prevenzione e la controllo di tali patologie](#)

6 luglio 2012

DD Ministero della Salute istituisce il

Gruppo di lavoro per la prevenzione delle epatiti

(costituito da rappresentanti Ministero, di Associazioni scientifiche, di pazienti, dell'Istituto Superiore di Sanità e delle Regioni)

Il compito del Gruppo è quello di individuare strategie condivise, coerenti con le indicazioni fornite dall'OMS, in merito alla prevenzione delle epatiti, resterà in carica per un periodo di due anni, dalla data di insediamento, al termine del quale potrà essere ulteriormente rinnovato.

L'obiettivo del Gruppo di lavoro è la realizzazione di un **Piano Nazionale per la prevenzione delle Epatiti virali B e C.**

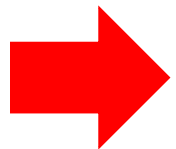
Struttura del Piano

Il Piano prevede **5 linee di indirizzo**, ognuna delle quali con obiettivi definiti.

LINEA DI INDIRIZZO 1

Definire l'epidemiologia delle epatiti virali B e C e rinforzare i sistemi di sorveglianza

Obiettivi:



1

Realizzare uno studio epidemiologico nazionale di prevalenza delle infezioni croniche da virus B e C dell'epatite

OBIETTIVO N° 1 DEL PIANO NAZIONALE EPATITI



**Prevalenza e carico dell' infezione cronica da virus
dell'epatite C in Italia:**

studio nazionale in un campione rappresentativo della popolazione generale

proposta dell'Istituto Superiore di Sanità:

STUDIO EPIDEMIOLOGICO NAZIONALE



STRUTTURE COINVOLTE NELLO STUDIO:

sinergia tra varie strutture e competenze dell' ISS : unione di forze e mezzi

- **Istituto Superiore di Sanità:**

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate,
(Reparto EPATITI VIRALI, respons. Enea Spada)*

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
(Simona Giampaoli, Giuseppe Traversa)*

- **Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri**

(Diego Vanuzzo)



OBIETTIVI PRINCIPALI:

- **Stima della prevalenza dell'infezione da HCV in un campione rappresentativo della popolazione generale**

(campione: BANCA BIOLOGICA PROGETTO CUORE, partecipanti al OEC/HES 2008-2012)

- **Stima del carico di malattia dell'infezione cronica da HCV**

stima dei pazienti che possono beneficiare del trattamento

ANALISI SUI CAMPIONI : carica virale , HCV genotipo, ALT, IL28B polimorfismo

stima del numero complessivo di pazienti che richiedono cure ospedaliere e farmaceutiche

ANALISI DI DATI PROVENIENTI DAI DATABASE AMMINISTRATIVI del Servizio Sanitario Nazionale :

dimissioni ospedaliere : per malattie correlate ad HCV (cirrosi, cancro del fegato , trapianto di fegato) (2001-2012)

prescrizione di farmaci: ribavirina come marcatore di trattamento farmac.(2008-2012)

- **Fornire alle Regioni stime accurate sulla prevalenza e carico di malattia di infezione cronica da HCV:** quantità di pazienti potenzialmente trattabili con i nuovi farmaci anti-HCV e la necessità di risorse adeguate



POPOLAZIONE IN STUDIO:

UNA GRANDE OPPORTUNITA' per risolvere un PROBLEMA URGENTE di sanità pubblica:

LA BANCA BIOLOGICA-ISS DEL PROGETTO CUORE

Campione di 9107 individui (35-79 anni) reclutati in maniera casuale dalla popolazione generale da marzo 2008 a luglio 2012 in 23 centri, uno per ogni regione

Piemonte, Veneto e Lombardia : selezionati 2 centri.

Per ogni individuo sono disponibili :

campioni di plasma e di siero conservati in azoto liquido (-196°C) in ISS.

Dati demografici, abitudini di vita, condizioni a rischio (ipertensione, dislipidemia, obesità, diabete)

Responsabile Simona Giampaoli



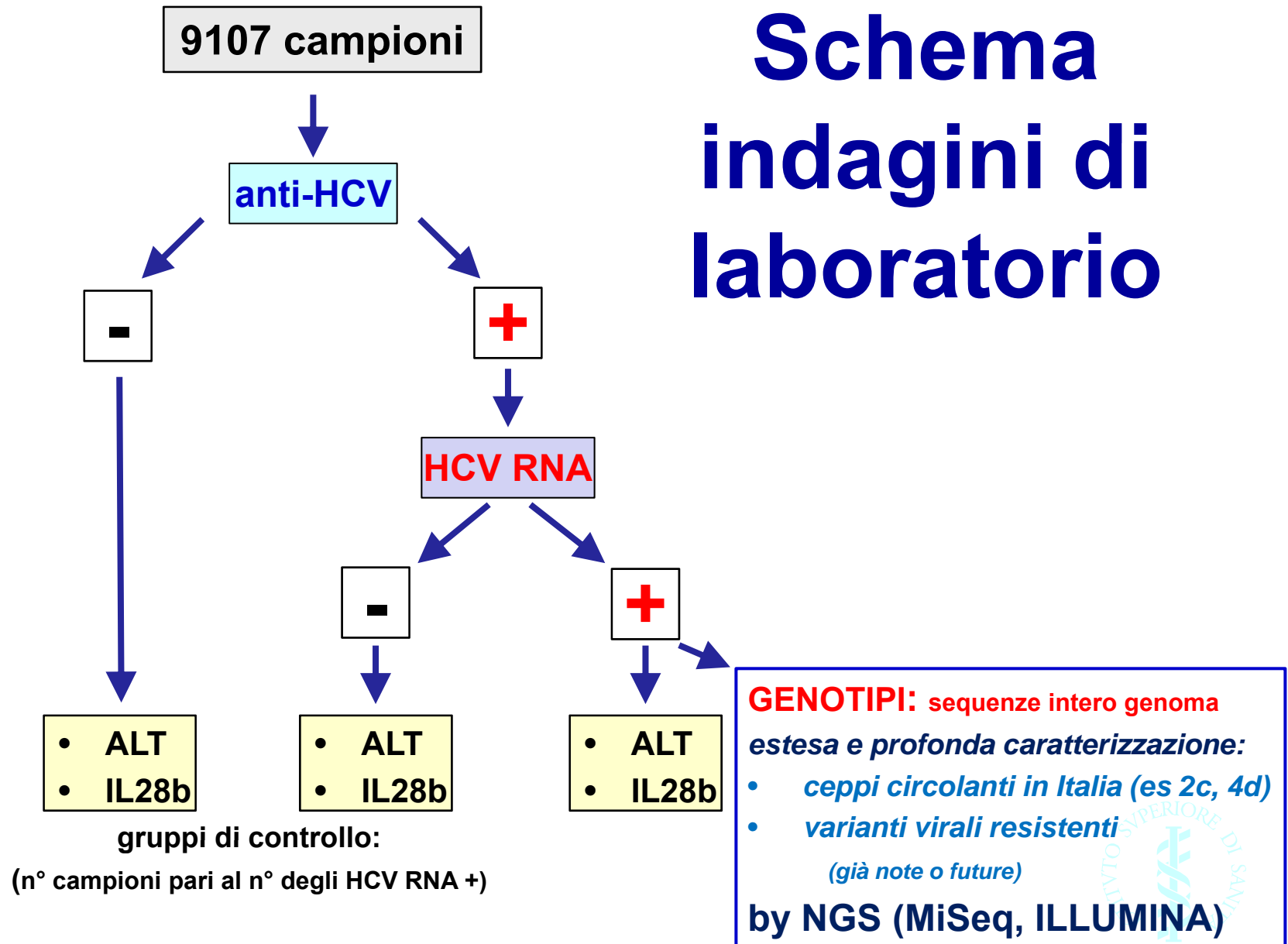
Prevalenza e carico dell' infezione cronica da virus dell'epatite C in Italia: *studio nazionale in un campione rappresentativo della popolazione generale*

OBIETTIVI SPECIFICI:

- **Stima della prevalenza** dell' infezione da HCV
(frequenza di soggetti anti-HCV+) (globale, per età, sesso e area geografica)
- **Stima della prevalenza** di soggetti portatori cronici di HCV
(frequenza di un risult. HCV RNA+) distrib. per età, sesso e area geografica (regione)
- **Stima della prevalenza, nei portatori cronici,** dei genotipi di HCV
(HCV RNA+)
- **Stima della prevalenza di soggetti** con valori di ALT anormali nei soggetti infettati da HCV
(anti-HCV+) e nei portatori cronici di HCV (HCV RNA+)
- **Distribuzione dei genotipi (CC, CT e TT) del polimorfismo rs12979860 (IL28B)**
(HCV RNA+) ; (anti-HCV+, HCV RNA -) ; adeguato numero do controlli non infetti
 - Proporzioe paz. cronici che potrebbero beneficiare del trattamento terapeutico (anche in base a genotipo e livelli viremia)
 - Valutazione: associazione genotipi IL28B - clearance spontanea dell'infezione C
 - Valutazione: associazione genotipi IL28B – suscettibilità all'infezione C



Schema indagini di laboratorio





Drug resistance mutations :
naturally occurring in *naive* HCV infected patients

HCV replication: **daily production of 10^{12} virions**

HCV quasispecies nature : naturally occurring **resistance-associated variants (RAVs)**

RAVs present at a **frequency over 0.5% can be detected by deep sequencing (vs 25% SANGER method)**

Resistance testing: potentially needed before new therapies



Naturally occurring resistance mutations in *naive* patients



GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION

APRIL 2014

Recommendations on treatment of HCV infection

5. *Assessing for HCV treatment:* All adults and children with chronic HCV infection, including people who inject drugs, should be assessed for antiviral treatment. (Strong recommendation, moderate quality of evidence)
6. *Treatment with pegylated interferon and ribavirin:* Pegylated interferon in combination with ribavirin is recommended for the treatment of chronic HCV infection rather than standard non-pegylated interferon with ribavirin. (Strong recommendation, moderate quality of evidence)
7. *Treatment with telaprevir or boceprevir:* Treatment with the direct-acting antivirals telaprevir or boceprevir, given in combination with pegylated interferon and ribavirin, is suggested for genotype 1 chronic HCV infection rather than pegylated interferon and ribavirin alone. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence)
8. *Treatment with sofosbuvir:* Sofosbuvir, given in combination with ribavirin with or without pegylated interferon (depending on the HCV genotype), is recommended in genotypes 1, 2, 3 and 4 HCV infection rather than pegylated interferon and ribavirin alone (or no treatment for persons who cannot tolerate interferon). (Strong recommendation, high quality of evidence)
9. *Treatment with simeprevir:* Simeprevir, given in combination with pegylated interferon and ribavirin, is recommended for persons with genotype 1b HCV infection and for persons with genotype 1a HCV infection without the Q80K polymorphism rather than pegylated interferon and ribavirin alone. (Strong recommendation, high quality of evidence)

NS3 resistance mutations: low frequency (0.1-3 %) in *naive* patients

- no impact in patients with good response to IFN/R
- lower SVR only in poor IFN/R responders

NS3 resistance mutation Q80K to SIMEPREVIR:

in **19-48%** HCV 1a *naive* patients leading to reduced **SVR** rates

RESISTANCE TESTING HAS TO BE DISCUSSED

Focus on resistance testing: potentially needed for new (and future) therapies



grazie per l'attenzione...

