



## 2° THE PITER MEETING

Uno strumento per produrre evidenze "real-life"  
nell'ambito delle epatiti virali croniche in Italia



Modalità Mista: RES - WEBINAR  
Venerdì 15 ottobre 2021

## La Coorte PITER HBV/HDV

Maurizia Rossana Brunetto

Barbara Coco

Dipt di Clinica Medica e Sperimentale – Università di Pisa  
UO Epatologia – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana -  
Centro Riferimento Regionale "Diagnosi e trattamento delle  
epatopatie croniche e del tumore di fegato" Pisa

2017



Executive Committee HCV cohort

**PITER HBV Promoters:**

MR Brunetto, GB Gaeta, M. Puoti, M. Raimondo

2018

**The HBV Lovers:**

V. Di Marco, C. Ferrari, P. Lampertico, A. Marzano,  
M. Puoti, G. Raimondo, T. Santantonio, E. Villa,  
S. Vella, L. Kondili, B. Coco and MR Brunetto



2019

**THE PITER MEETING**

**Rome, 7 May 2019**

[www.progettospiter.it](http://www.progettospiter.it)

**Session 2**  
**Future Perspectives of PITER**  
Chairmen: G.B. Gaeta (Napoli), G. Raimondo (Messina)

|             |   |
|-------------|---|
| 14.00-14.20 | Medium and long term outcomes in HCV infection<br>F. Andreone (Bologna)                   |
| 14.20-14.40 | Resource utilization: value of anti-HCV treatment screening<br>F. Mennini (Roma)          |
| 14.40-15.00 | Refusing HCV screening and treatment: individual vs. social benefit<br>L. Craxi (Palermo) |
| 15.00-15.20 | Presentation of PITER HBV/HDV cohort<br>M. Brunetto (Pisa)                                |
| 15.20-16.00 | Open Discussion with participating centers  |

**The HBV Lovers:** E. Villa, S. Vella, T. Santantonio, G. Raimondo, M. Puoti, A. Marzano, P. Lampertico, L. Kondili, GB Gaeta, C. Ferrari, V. Di Marco, B. Coco and MR Brunetto

**PITER HBV/HDV si propone come uno *studio prospettico multicentrico nazionale* mirato a valutare complessivamente l'epidemiologia clinica dell'infezione e malattia HBV/HDV correlata in Italia**

Disegno dello studio: arruolamento consecutivo di soggetti con infezione cronica da HBV /HDV con o senza malattia, indipendentemente dallo stato di terapia antivirale.

Ciascun centro partecipante potrà arruolare i pazienti osservati nell'arco temporale di un anno. I pazienti arruolati saranno seguiti con frequenza annuale per un *periodo di 5 anni*.

*Criteri di inclusione:*

- Infezione cronica da HBV documentata da HBsAg pos da almeno 6 mesi con o senza coinfezione da HDV, HCV ed HIV

*Criteri di esclusione:*

- Soggetti con infezione da HBV pregressa ma HBsAg negativo al momento dell'arruolamento
- Pazienti con epatite da HBV acuta

Se successivamente all'arruolamento il paziente verrà incluso in un trial, i dati relativi al periodo di partecipazione al trial non saranno registrati e la raccolta riprenderà al termine del trial stesso.

## **STUDIO DI COORTE – PITER HBV/HDV**

### **Studio osservazionale multicentrico delle infezioni da virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite Delta (HDV) all'interno della Piattaforma PITER**

#### Obiettivi specifici dello studio:

- Creare e seguire nel tempo una *coorte nazionale* di pazienti 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 HBs Ag positivo*
- 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
- Valutare l'impatto nella pratica clinica delle *terapie antivirali* in uso

#### Obiettivi secondari dello studio:

- Caratterizzazioni dei biomarcatori virologici e correlazione con l'outcome clinico e terapeutico
- Analisi mirate a definire il *ruolo di fattori socio-epidemiologici, virologici, clinici e terapeutici* sull'outcome di malattia
- Studio delle *resistenze virali*
- Analisi *farmaco-economiche*

#### **Coordinamento dello studio:**

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

Studi ancillari e sottostudi potranno esser condotti previa richiesta al Comitato esecutivo PITER e approvazione del Comitato Etico del Coordinatore (ISS)

ROMA, 7 Maggio 2019







# PITER HBV-HDV: stato arruolamenti Ottobre 2021

*38 centri progressivamente attivati da Nov 2019*

| RESPONSABILE CENTRO | CITTA'   | N. ARRUOLATI |
|---------------------|----------|--------------|
| Brunetto MR         | Pisa     | 416          |
| Raimondo G          | Messina  | 348          |
| Coppola C           | Napoli   | 346          |
| Di Marco V          | Palermo  | 200          |
| Chessa L            | Cagliari | 188          |
| Gaeta GB            | Napoli   | 177          |
| Santantonio TA      | Foggia   | 166          |
| Marzano A           | Torino   | 161          |
| Milella M           | Bari     | 132          |
| Russo FP            | Padova   | 122          |
| Lampertico P        | Milano   | 109          |
| Blanc P             | Firenze  | 100          |
| Cattelan AM         | Padova   | 92           |
| Verucchi G          | Bologna  | 87           |
| Messina V           | Caserta  | 83           |
| Morisco F           | Napoli   | 83           |
| Ieluzzi D           | Verona   | 82           |
| Madonia S           | Palermo  | 71           |
| Rumi MG             | Milano   | 46           |

| RESPONSABILE CENTRO | CITTA'    | N. ARRUOLATI |
|---------------------|-----------|--------------|
| Torti C             | Catanzaro | 42           |
| Morsica G           | Milano    | 39           |
| Federico A          | Napoli    | 38           |
| Giorgini A          | Milano    | 36           |
| Castelli F          | Brescia   | 31           |
| Anselmo M           | Savona    | 28           |
| Zignego AL          | Firenze   | 26           |
| Piscaglia F         | Bologna   | 22           |
| Coppola N           | Napoli    | 19           |
| Puoti M             | Milano    | 19           |
| Colecchia A         | Verona    | 12           |
| D'Offizi G          | Roma      | 6            |
| Mazzaro C           | Pordenone | 6            |
| Nardone G           | Napoli    | 6            |
| Claar E             | Napoli    | 5            |
| Ciancio A           | Torino    | 4            |
| Toniuotto P         | Udine     | 3            |
| Babudieri S         | Sassari   | 2            |
| Di Perri G          | Torino    | 1            |



● Centri partecipanti coorte PITER-HBV

# Main baseline characteristics of the PITER HBV-HDV cohort

*Interim analysis on 3141 HBsAg positive carriers enrolled from Dec 2019 to Oct 2021*

|                           |  | Subjects evaluated (n) | % (n) or median (range)                            |
|---------------------------|--|------------------------|--|
| <b>Age</b>                | years  | 3141                   | 58 (16 – 93)                                       |
| <b>Gender</b>             | F<br>M   | 3105                   | 38.4 (1.193 )<br>61.6 (1912)                       |
| <b>Origin</b>             | Italian<br>Non-Italian native  | 2690                   | 75.6 (2.033)<br>24.4 ( 657)                        |
| <b>Genotype</b>           | D<br>non-D   | 614                    | 72.6 (446)<br>27.4 (168)                           |
| <b>HBeAg</b>              | Positive<br>Negative   | 2839                   | 6.4 (182)<br>93.6 (2.657)                          |
| <b>Phase of infection</b> | HBe Ag pos infection<br>HBeAg pos CH<br>HBe Ag neg infection<br>HBeAg neg CH | 2.627                  | 0.9 (23)<br>6.0 (157)<br>28.8 (756)<br>64.4 (1691) |
| <b>Coinfections</b>       | HDV<br>HCV<br>HIV  | 2405<br>2500<br>2424   | 7.9 (191)<br>4.1 (103)<br>1.3 (33)                 |
| <b>Cirrhosis</b>          |  | 3114                   | 19.5 (611)   |
| <b>HCC</b>                |  | 2981                   | 3.8 (113)  |
| <b>Treatment status</b>   | Treatment on going   | 3125                   | 64.7 (2024)  |



# Main baseline characteristics of the PITER HBV-HDV cohort

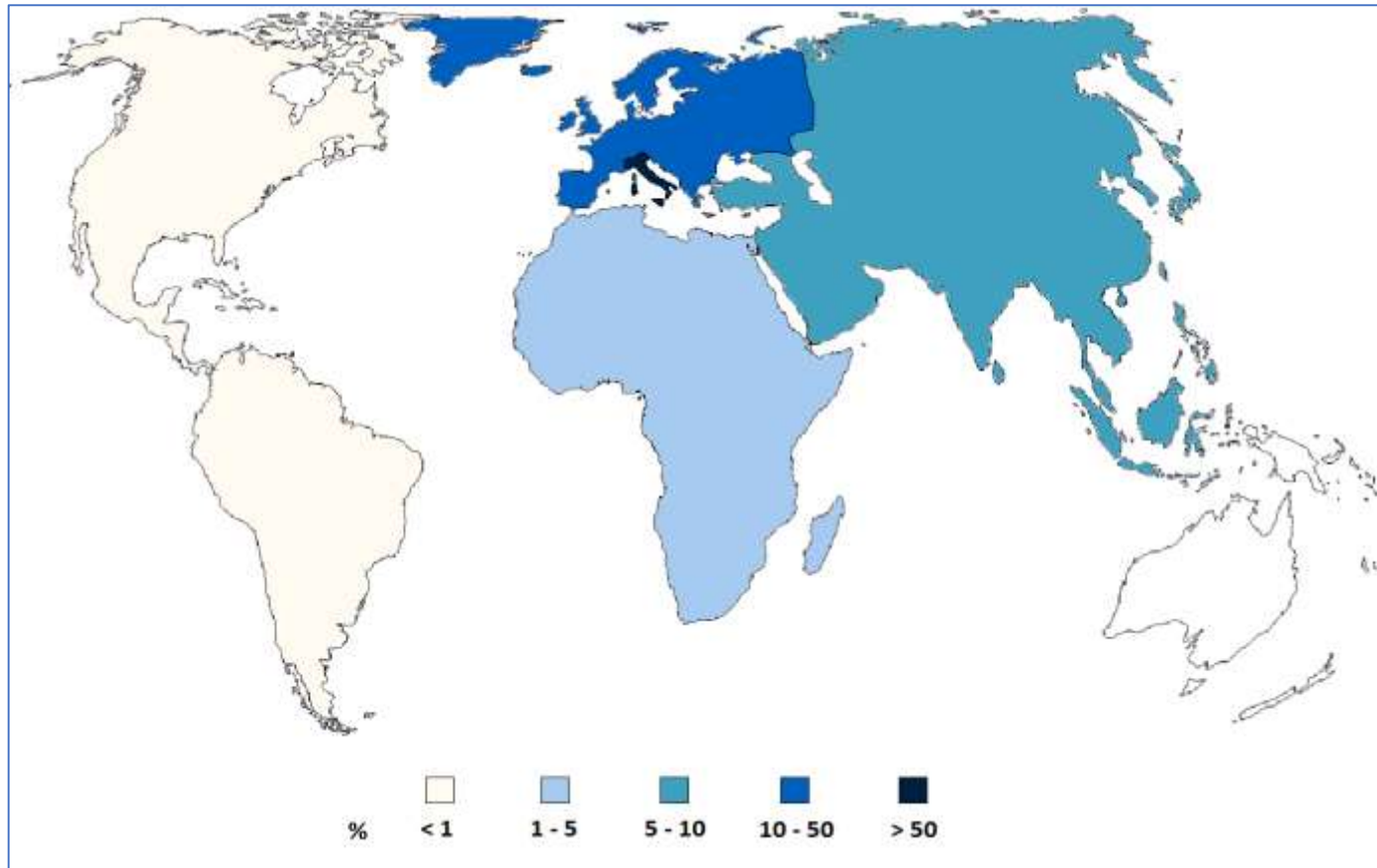
*Interim analysis on 3141 HBsAg positive carriers enrolled from Dec 2019 to Oct 2021*

|                                   |                           | Subjects evaluated (n) | % (n)        |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------|
| <b>Familiar exposure</b>          | Parents                   | 3141                   | 14.0 (451)   |
|                                   | Other family members      |                        | 17.0 (543)   |
|                                   | Partner                   |                        | 2.7 (86)     |
|                                   | community                 |                        | 0.3 (9)      |
|                                   | unknown                   |                        | 45.9 (1443)  |
| <b>Sexual exposure</b>            |                           | 1269                   | 5.6 (71)     |
| <b>IV Drug use</b>                |                           | 2736                   | 2.0 (55)     |
| <b>Alcohol</b>                    | Absent                    | 3126                   | 66.2 (2.070) |
|                                   | On going                  |                        | 24.0 (769)   |
|                                   | Previous                  |                        | 9.8 (307)    |
| <b>Cofactors of liver disease</b> | Steatosis                 |                        | 23.0 (722)   |
|                                   | NASH                      |                        | 1.5 (46)     |
|                                   | Cholangiopathies          |                        | 0.06 (2)     |
|                                   | AIH                       |                        | 0.1 (4)      |
|                                   | other                     |                        | 0.1 (4)      |
| <b>Comorbidities</b>              | Diabetes                  |                        | 8.8 (278)    |
|                                   | Dyslipidemia              |                        | 9.3 (293)    |
|                                   | CV disease                |                        | 24.4 (768)   |
|                                   | Onco-hematologic diseases |                        | 5.9 (184)    |
|                                   | Tumors                    |                        | 7.3 (229)    |
|                                   |                           |                        |              |

## What about migrants?



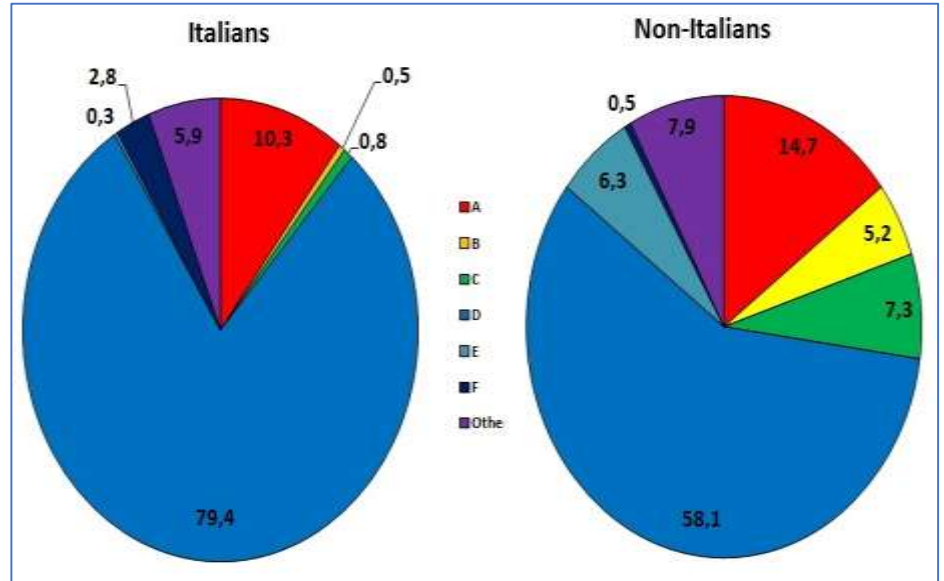
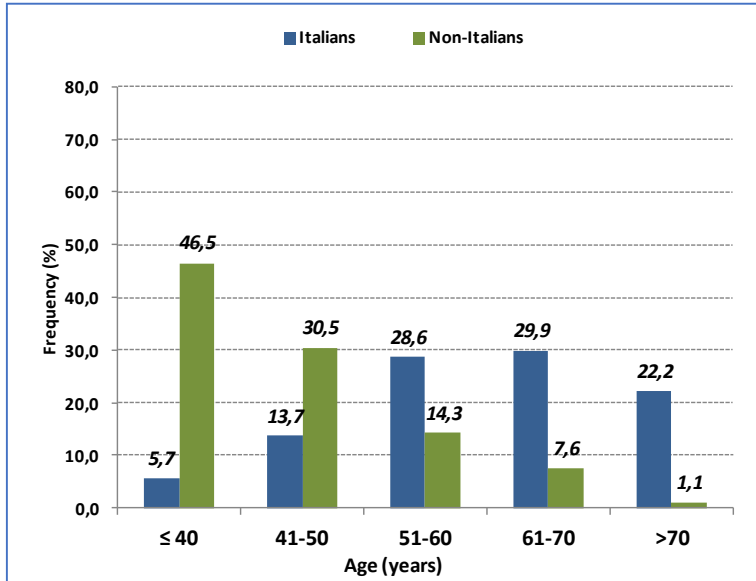
## Countries of birth in overall PITER HBV – HDV study cohort



## Main characteristics in Italian and non-Italian HBsAg subjects overall PITER HBV study cohort

|                                  |  | Italian<br>% (n)  | non- Italian native<br>% (n)   | p                       |
|----------------------------------|--|---|--|-------------------------|
| <b>Age</b>                       | years  | <b>61</b> (16-93)   | <b>41</b> (19 – 81)  | 0.0001                  |
| <b>Gender</b>                    | F<br>M   | <b>36.0</b> (875)<br>64.2 (1.569)   | <b>48.1</b> (318)<br>51.8 (343)  | 0.000                   |
| <b>Genotype</b>                  | D<br>non-D   | <b>80.0</b> (329)<br>20.0 (82)  | <b>57.6</b> (117)<br>42.4 (86)   | 0.000                   |
| <b>HBeAg</b>                     | Pos/ Neg   | <b>4.5</b> (101)<br>95.5 (2124)   | 13.2 (81)<br>86.8 (533)  | 0.000                   |
| <b>Phase of infection</b>        | HBe Ag pos infection<br>HBeAg pos CH<br>HBe Ag neg infection<br>HBeAg neg CH | <b>0.6</b> (12)<br><b>4.1</b> (84)<br><b>26.2</b> (535)<br><b>69.0</b> (1409) | <b>1.9</b> (11)<br>12.4 (73)<br><b>37.7</b> (221)<br><b>48.0</b> (282) | 0.000                   |
| <b>Coinfections</b>              | HDV  | 5.7 (141)   | 7.5 (50)   | 0.085                   |
| <b>Alcohol</b>                   | On going<br>In the past  | 24.0 (558)<br>9.2 (227)   | 24.2 (161)<br>12.0 (80)  | 0.074                   |
| <b>Cofactors of liver damage</b> | Steatosis<br>NASH  | <b>25.1</b> (621)<br>1.4 (35)   | <b>15.1</b> (101)<br>1.6 (11)  | 0.000<br>ns             |
| <b>Comorbidities</b>             | Diabetes<br>Dyslipidemia<br>CV disease                                       | <b>10.2</b> (253)<br><b>10.4</b> (258)<br><b>28.6</b> (708)                   | <b>3.7</b> (25)<br><b>5.2</b> (35)<br><b>9.0</b> (60)                  | 0.000<br>0.000<br>0.000 |
| <b>Cirrhosis</b>                 |  | <b>21.6</b> (534)   | <b>11.5</b> (77)   | 0.000                   |
| <b>HCC</b>                       |  | <b>4.5</b> (106)  | <b>1.07</b> (7)  | 0.000                   |
| <b>Treatment status</b>          | Treatment on going   | <b>50.2</b> (333)   | <b>68.7</b> (1.691)  | 0.000                   |

# Age and genotype distribution in Italian and non-Italian native HBsAg subjects overall PITER HBV-HDV study cohort



# Main baseline characteristics of the PITER HDV cohort

*Interim analysis on 191 anti HDV positive carriers enrolled from Dec 2019 to Oct 2021:  
72 out of 119 subjects who were tested had HDV RNA positive*

|                         |  | Subject evaluated | % (n) or median (range)             |   |
|-------------------------|--|-------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Age</b>              | years                                      | 191               | 55 (21 – 83)                        |   |
| <b>Gender</b>           | F<br>M                                     | (185)             | 35.0 (65)<br>65.0 (120)             |   |
| <b>Origin</b>           | Italian<br>Non-Italian native              | 191               | 73.9 (141)<br>26.1 (50)             |   |
| <b>HBeAg</b>            | Positive<br>Negative                       | 175               | 4.1 (9)<br>94.9 (166)               |   |
| <b>Cirrhosis</b>        |  | 191               | 65.0 (124)                          |   |
| <b>HCC</b>              |  | 171               | 7.6 (13)                            |   |
| <b>Treatment status</b> | Untreated<br>Treatment on going<br>unknown | 191               | 19.4 (37)<br>79.0 (151)<br>31.6 (3) | Treatment on going: 7 pts Peg_IFN<br>141 pts NUCs<br>3 pts others |



Genere: specificare

Nazione di nascita:  
specificare

Alcol: missing

Cirrosi: no Ascite: si  
/incongruenza

AntiHBe=missing/non  
noto

Fase infezione:  
HBeAg pos / HBeAg  
neg: incongruenza

Anti HDV missing /  
HDV RNA pos

HBV DNA pre terapia  
missing: confermare

HBeAg PRE-  
TERAPIA=negativo/HBeAg  
(arruolamento)= positivo:  
correggere/ confermare

cirrosi PRE-  
TERAPIA=SI/cirrosi  
arruolamento=NO  
confermare/ correggere

Terapia missing o non  
noto



- To better characterize the virologic profile of HBV/HDV carriers followed-up in Italian Hepatology Centers according to their ethnies
- To correlate each virologic profile with the presence/absence of liver disease and the risk of CHB progression and HCC



**To update the HBV/HDV epidemiology in the hospital setting and to study the course of chronic HBV /HDV infection in a multiethnic context**

- To better characterize the virologic profile of treated patients and to develop adequate monitoring algorithms for tailoring antiviral treatment on single patient and to optimize stratification of the patient for new antiviral therapy



**To identify tools fostering a personalized treatment**

*Grazie!*



Loreta Kondili, Maria Giovanna Quaranta, Maria Elena Tosti e Luigina Ferrigno per le prime elaborazione dati