

HCV IERI, OGGI... E DOMANI?

Reggio Emilia, 10 Marzo 2023
Sala Conferenze Laboratorio Aperto

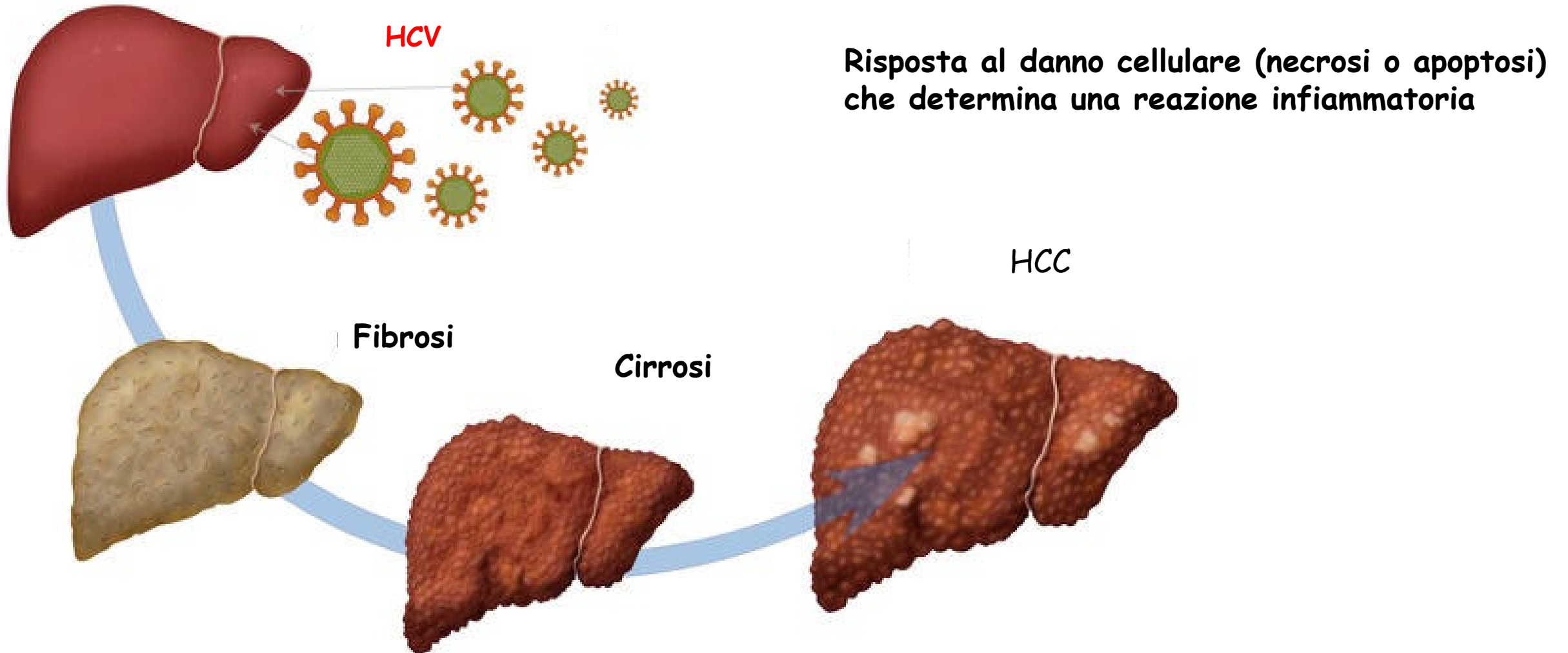
Giuseppe Portella

Dip. Scienze Mediche Traslazionali
Università Federico II Napoli /UOC
Diagnostica Virologica AOU Federico II

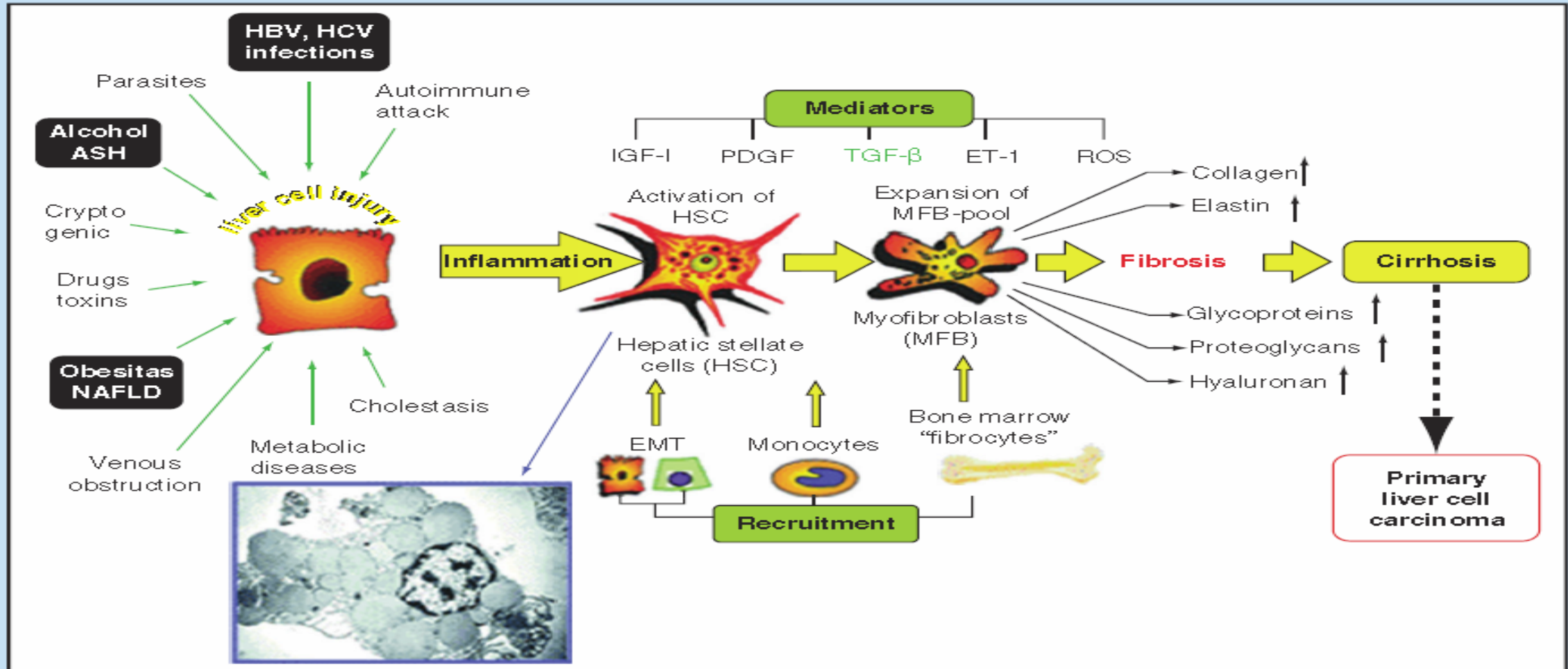


HCV e fibrosi epatica: ruolo del laboratorio

HCV E FIBROSI



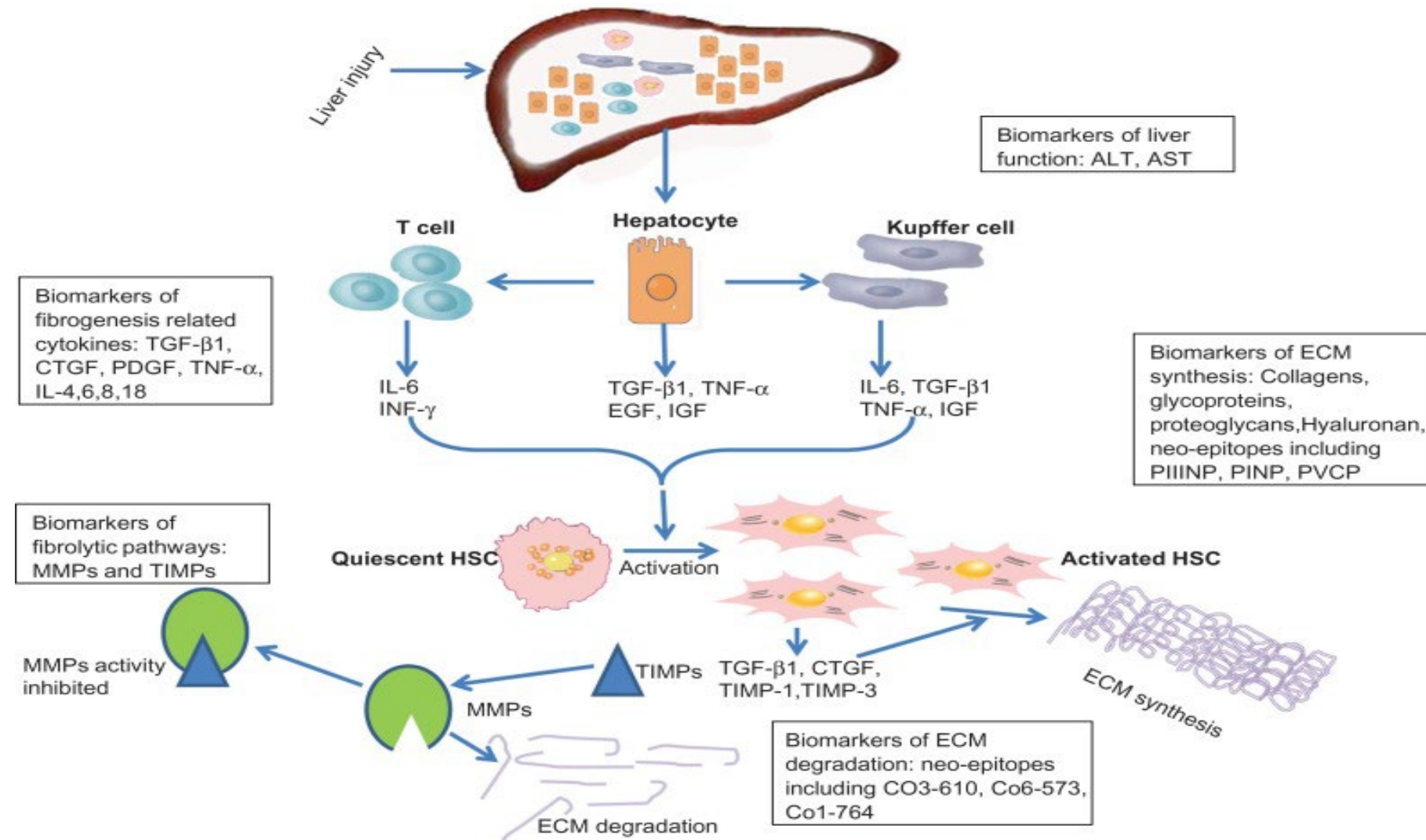
Fisiopatologia della fibrosi epatica



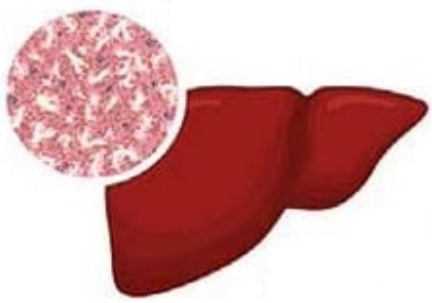
HCV IERI, OGGI...E DOMANI?

Reggio Emilia, 10 Marzo 2023

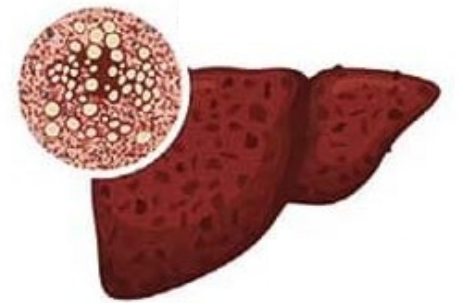
BIOMARCATORI CIRCOLANTI DI FIBROSI



Le diverse molecole sono rilasciate nel flusso sanguigno e possono essere utilizzate come biomarcatori circolanti del processo fibrotico



PROCESSO REVERSIBILE



FEGATO SANO

FEGATO FIBROTICO

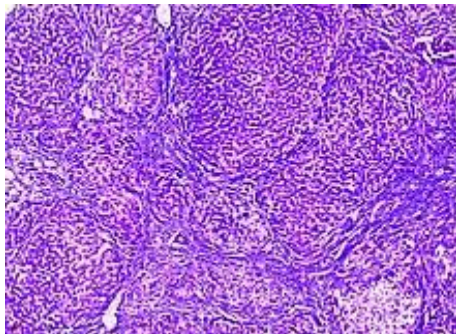
Sintesi di matrice extracellulare

Degradazione di matrice extracellulare

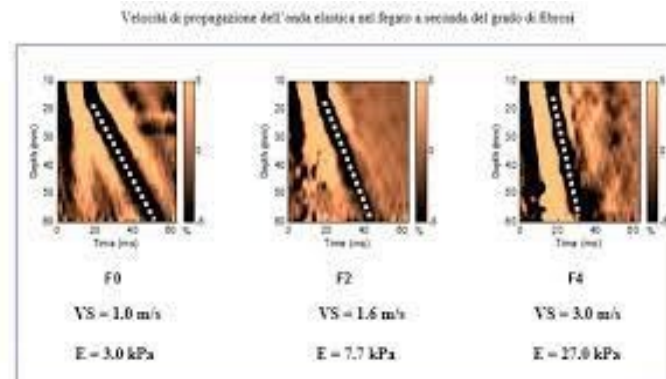
Anche negli stadi più avanzati, la fibrosi epatica è reversibile: importanza del monitoraggio

VALUTAZIONE DELLA FIBROSI EPATICA

BIOPSIA
EPATICA



TECNICHE
STRUMENTALI



MARCATORI
SIEROLOGICI

Diretti

Indiretti



BIOPSIA EPATICA

Gold standard



BIOPSIA EPATICA: SVANTAGGI

- Invasiva: Complicanze 0,57%; Mortalità 1:10000
 - Non facilmente ripetibile
-
- Campionamento: variazione 45-35%, sottostima 10-30% dei casi
 - Variabilità di interpretazione osservatore dipendente (55%)
 - Costo

FIBROSCAN

La fibrosi epatica può essere misurata tramite la tecnica di elastografia transiente ecografica unidimensionale, definita Fibroscan, che misura la velocità di un'onda elastica a bassa frequenza (50 Hz) che si propaga attraverso il parenchima epatico.



FIBROSCAN: SVANTAGGI

- Costo dell'attrezzatura
 - Necessità di personale specializzato
 - Esperienza dell'operatore
-
- Obesità
 - Ridotto spazio intercostale del paziente
 - Ascite
-
- Liste di attesa

Biomarcatori sierici: Vantaggi

- Indagine non invasiva: prelievo venoso
- No complicanze e mortalità
- Analisi su strumentazione automatizzata
- Alta riproducibilità e facilità di esecuzione
- Basso costo
- Non richiede personale qualificato ed esperto
- Facilmente ripetibili



Marcatori sierici: Svantaggi

- I marker diretti non sono organo specifici
- Sono influenzati da altri processi infiammatori
- Spesso non sufficientemente sensibili per gli stadi intermedi
- Influenzati dalla clearance, funzione renale ed escrezione biliare



MARCATORI DIRETTI

- Ne esistono varie classi
- Riflettono i livelli di fibrosi
- Enzimi Matrice Extracellulare (es Lisilidrossilasi, Collagenasi ecc)
- Forme del Collagene (Procollagene di tipo I, tipo III ecc,)
- Inibitori delle metallo proteasi
- Glicosaminoglicani: Acido ialuronico



Markers diretti



- Molti non hanno dimostrato una sufficiente specificità e sensibilità ed il loro uso non si è diffuso
- PIIINP : Peptide N terminale tipo III del Procollagene (sensibilità circa 80%), marker del turn over del collagene
- HA: Acido ialuronico, alto NPV, i livelli serici ne riflettono la sintesi e la clearance

Marker indiretti

- Combinazioni di marcatori della funzione epatica
- APRI: AST/Conta Piastrinica
- Forns index: PT, GGT, colesterolo, età
- FIB4: AST, ALT, Conta piastrinica, età
- Costo ridotto, ma poco precisi ed accurati, scarsa riproducibilità

ELF

Enhanced Liver Fibrosis score



- Indice combinato di tre marker diretti: riduzione della variabilità individuale rispetto al marcatore singolo
- Acido ialuronico (HA)
- Peptide N-terminale del procollagene III (PIIINP)
- Inibitore tissutale della metalloproteinasi della matrice 1 (TIMP-1), prodotto da HSC

Enhanced Liver Fibrosis score

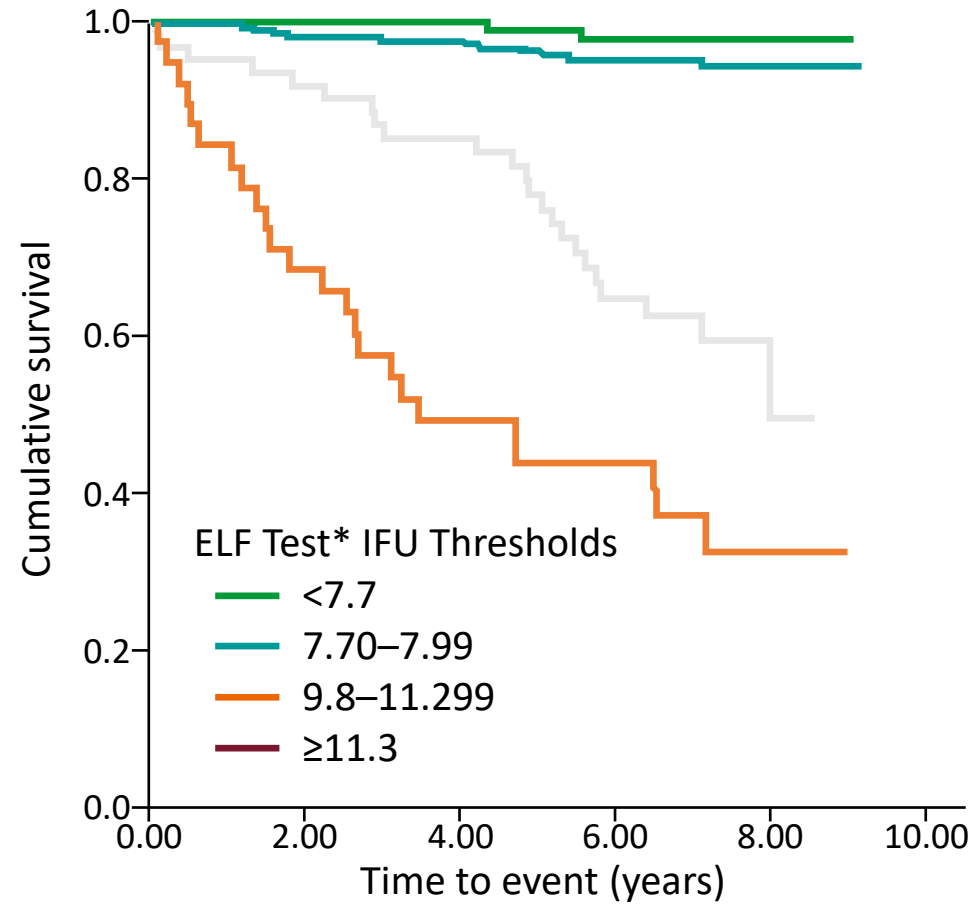
I tre analiti vengono misurati e un software produce un punteggio numerico. A seconda del punteggio si ha un rischio di fibrosi, punteggio $\geq 9,8$ rischio elevato di fibrosi.



Punteggio elevato: Alta specificità e PPV

Punteggio Basso: Alta sensibilità e NPV

Utilità prognostica dello score ELF



Graduale, l' aumento di una unità ELF è associata con un raddoppio del rischio di fibrosi (Parkes J, Ret al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. Gut 2010; 59: 1245–1251)

La differenza tra score 8.4 e 9.5 è clinicamente rilevante anche se ambedue i valori rientrano nella moderata fibrosi

ELF score e HCV

- Gli iniziali studi di validazione di ELF includevano un 50% di soggetti HCV con NPV del 95% e PPV del 90%;
- Coorte eterogena
- Ulteriori studi hanno dimostrato 85% sensibilità e specificità
- Guechot in uno studio su 512 pazienti ha confermato l'utilità di ELF nel predire la fibrosi da HCV

(Guechot et al. Clin Chem Lab Med 2012; 50: 693-699)

HCV e DAAs

- I DAAs hanno mutato la gestione clinica della epatite cronica C
- >90% pazienti si osserva SVR e guarigione
- In alcuni casi l'infiammazione e la fibrosi persistono e SVR non correla con una riduzione del rischio di HCC
- La valutazione della fibrosi è cruciale per monitorare la risposta al trattamento e la progressione del danno epatico







ELF score in pazienti HCV in trattamento con DAAs

ELF score per valutare la progressione della fibrosi epatica in 119 pazienti con epatite cronica HCV prima e dopo il trattamento con DAAs.

La fibrosi epatica è stata valutata con Fibroscan e score ELF all'inizio dello studio, 24 settimane dopo il trattamento (SVR24) e 48 settimane dopo il trattamento (SVR48)

Sulla base dei risultati i pazienti sono stati divisi in due gruppi: il gruppo F1-F2 con fibrosi lieve/moderata e il gruppo F3-F4 con fibrosi avanzata

BASELINE

	TOTALE		F1-F2		F3-F4
	n=119		n=12 (10.1%)		n=107 (89.9%)
Genere maschile	66 (55.5)		6 (50)		60 (56.1)
Età	64.7 ± 9.6 (31.1-37.9)		55.9 ± 13.5 (31.1-73.9)		65.7 ± 8.6 (32.7-81.9)
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 3.6 (18.3-37.9)		24.6 ± 2.8 (18.3-28.9)		26.7 ± 3.6 (18.3-37.9)
Albumina (g/dl)	3.9 ± 0.4 (2.8-5)		4.2 ± 0.5 (3.4-5)		3.8 ± 0.4 (2.8-4.7)
Bilirubina (g/dl)	0.9 ± 0.5 (0.2-2.6)		0.7 ± 0.4 (0.2-1.7)		1 ± 0.5 (0.3-2.6)
Piastrine (10 ³ /L)	130 (40-549)		152 (47-321)		129 (40-549)
AST (IU/L)	68 (18-288)		38 (18-77)		73 (23-288)
ALT (IU/L)	71 (19-412)		45 (26-112)		73 (19-412)
AFP (ng/ml)	9.2 (0.1-156.9)		3.8 (0.1-13)		10.2 (1.9-156.9)

Età e BMI più elevate nel Gruppo F3-F4 rispetto al Gruppo F1-F2 $p = 0.031$ e $p = 0.032$,
Livelli di AFP più alti nel gruppo F3-F4 .
Livelli di albumina più bassi nel gruppo F3-F4 $p = 0.036$.

HCV IERI, OGGI...E DOMANI?

Reggio Emilia, 10 Marzo 2023

BASELINE				
		ELF		TOTALE
		F1-F2	F3-F4	
FIBROSCAN	F1-F2	1 (1%)	1(1%)	2 (1.9%)
	F3-F4	11 (10.6%)	91 (87.5%)	102 (98.1%)
TOTALE		12 (11.5%)	92 (88.5%)	104 (100%)

Bassa concordanza: 98.1% pazienti F3-F4 al TE, 88.5% allo score ELF

TE e ELF score significativamente aumentati nei pazienti con ipertensione portale, TE $p < 0.001$ ELF score $p = 0.010$

HCV IERI, OGGI...E DOMANI?

Reggio Emilia, 10 Marzo 2023

SVR24				
		ELF		TOTALE
		F1-F2	F3-F4	
FIBROSCAN	F1-F2	13 (12.5%)	23 (22.1%)	36 (34.6%)
	F3-F4	15 (14.4%)	53 (51%)	68 (65.4%)
TOTALE		28 (26.4%)	76 (73.1%)	104 (100%)

A SVR24 la concordanza tra i metodi rimane bassa
68/104 (65.4%) pazienti con fibrosi severa al TE
76/104 (73.1%) con score ELF
F1-F2 fibrosi: 36 (34.6%) pazienti con fibrosi lieve /moderata al TE e 28 (26.9%) con lo score ELF

Riduzione significativa dei valori di ELF score rispetto al baseline ($p < 0.001$)

HCV IERI, OGGI...E DOMANI?

Reggio Emilia, 10 Marzo 2023

SVR48				
		ELF		TOTALE
		F1-F2	F3-F4	
FIBROSCAN	F1-F2	22 (25.3%)	21 (24.1%)	43 (49.4%)
	F3-F4	9 (10.3%)	35 (40.2%)	44 (50.6%)
TOTALE		31 (35.6%)	56 (64.4%)	87 (100%)

**SVR48: concordanza tra ELF e TE significativa $p = 0.003$
25.3% pazienti F1-F2 e 40.2% F3-F4 con TE e ELF score**

Riduzione significativa dei valori di score ELF rispetto a SVR 24 e baseline ($p < 0.001$)

ELF Score -TE

- Nel nostro studio sia ELF score che TE hanno mostrato un miglioramento (SVR24 e 48) rispetto alla baseline, con una correlazione significativa a SVR 48
- La percentuale di pazienti con un migliore ELF score durante il follow-up è maggiore rispetto alla percentuale di soggetti con miglioramento al TE
- Lo score ELF individua il miglioramento prima del TE ?

Specificità ELF score

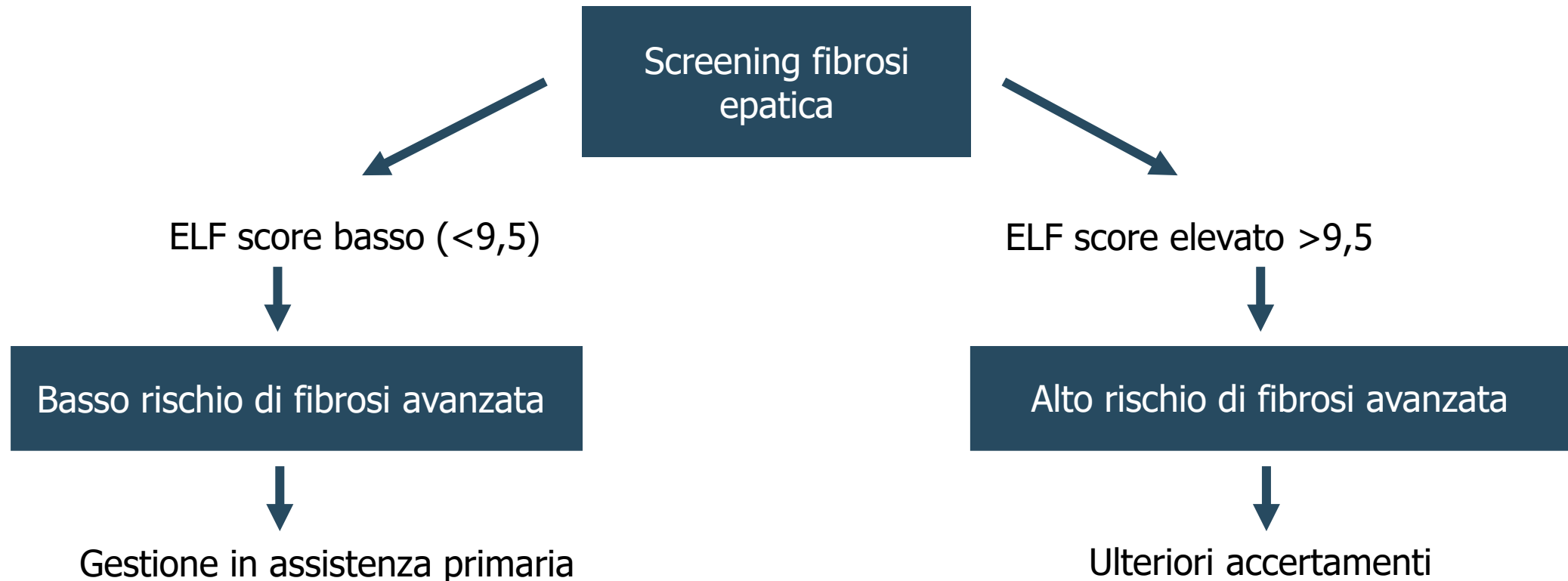
- Nostra esperienza
- 90 pazienti COVID-19 senza patologie epatiche
- PIIINP, TIMP-1, HA valutati per correlazione con indici infiammatori e variabili cliniche
- Solo TIMP-1 era significativamente aumentato nei pazienti WHO score ≥ 5 (ospedalizzati e con supporto respiratorio)
- PIIINP and HA non modificati

ELF score e DAAs: quale uso

- Un possibile scenario potrebbe essere l'uso di ELF score nell'assistenza primaria
- In caso di score ELF basso il rischio di fibrosi avanzata è ridotto
- Nel caso di score ELF alto il paziente dovrebbe essere ulteriormente valutato (TE / BIOPSIA)
- L'uso di questo approccio "biologico" invece di un "approccio fisico" può ridurre il ricorso ad altre metodiche (TE o Biopsia)
- Minore necessità di contatti tra i pazienti e Sistema Sanitario

CONCLUSIONI

I nostri risultati supportano l'uso nella pratica clinica di routine dell'ELF *score* per la rilevazione di fibrosi epatica avanzata in pazienti con HCV prima e dopo trattamento con DAA.



HCV IERI, OGGI...E DOMANI?

Reggio Emilia, 10 Marzo 2023



UOC VIROLOGIA

Stefano Brusa

Michele Cennamo

Rosanna Sorrentino

Luca Vallefuooco

UOC GASTROENTEROLOGIA

Valentina Cossiga,

Maria Guarino

Andrea Fiorentino

Giuseppina Pontillo

Emma Montella

Filomena Morisco

UOC PATOLOGIA CLINICA

Evelina La Civita

Daniela Terracciano

SIEMENS
Healthineers

Giovanni Fossati



DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA

Emma Montella

Dario Bruzzese

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II