

X Workshop Nazionale

**INNOVAZIONE E RICERCA
PER LA PRATICA CLINICA**

**TERAPIE INNOVATIVE
DELLE EPATITI
CRONICHE VIRALI**

**FIRENZE
13•14
GENNAIO
2020**



**Centro Congressi Hotel Londra
Via J. da Diacceto, 18**

PAZIENTI CON ASSOCIATA NASH/NAFLD: RUOLO DEL CAP

Elena Salomoni

SOC Malattie Infettive I
Ospedale S.M. Annunziata, Firenze
Azienda USL Toscana Centro

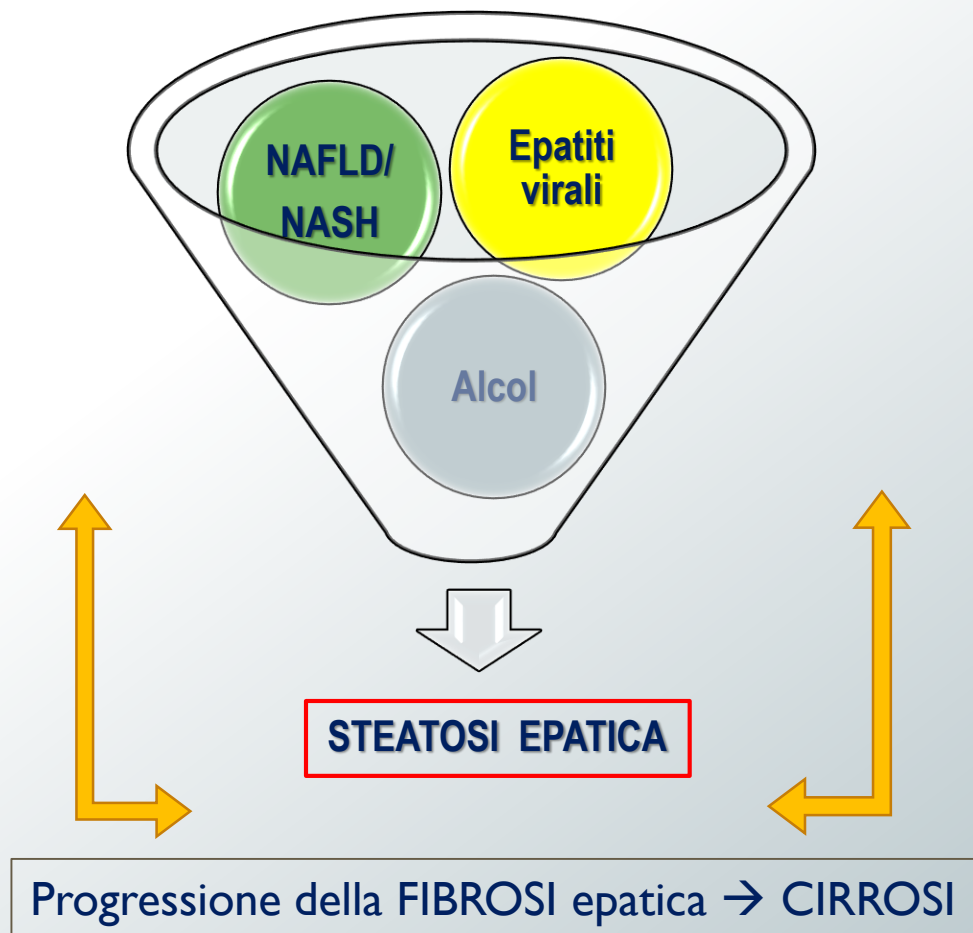
Con il Patrocinio di:



**Ruolo del CAP nella definizione e nel monitoraggio della
steatosi epatica:**

**casistica dei pazienti trattati con agenti antivirali diretti
(DAAs) presso l'Ospedale S.M. Annunziata, Firenze**

1- Premessa



¹Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Castera L et al. Gut 2003

²Hepatic steatosis in HCV: comparison of diabetic and nondiabetic patients in the HCV antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. Lok As et al. Clin Gastroent and Hep 2007

1- Premessa

METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA STEATOSI EPATICA

ECOGRAFIA

- bassa sensibilità
- quantificazione?

BIOPSIA EPATICA

- rischio di sanguinamento
- misurazione puntiforme

RMN

- costi
- scarsa riproducibilità

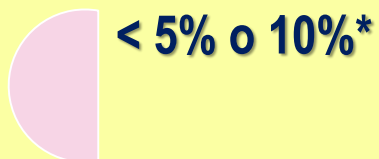
FIBROSCAN®

CAP™

1- Premessa

CAP™

Grading istologico: numero di epatociti affetti



S0



S1



S2



S3

* Depending on trials



Common values	Fat	Liver	Tendon	Soft tissue
dB/m/MHz	50-180	40-70	90-110	30-80

1- Premessa

FIBROSCAN®

- ☐ STESSA MISURAZIONE
- ☐ STESSO CAMPIONE TISSUTALE

Perdita in ampiezza
(VISCOSITA')

CAPTM
dB/m

STEATOSI



Velocità di propagazione
(RIGIDITA')

Stiffness
Kpa

FIBROSI

1- Premessa

METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA STEATOSI EPATICA

POSSIBILITA' DI
STADIAZIONE

- SICUREZZA
- VOLUME CAMPIONE x 100

DISPONIBILE E
RIPRODUCIBILE

- ❑ CUT-OFF AFFIDABILI
- ❑ INFLUENZA COFATTORI

1- Premessa - definizione dei cut-off

I PRIMI DATI

A novel VCTE Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the evaluation of hepatic steatosis: **preliminary study** and validation in a cohort of patients with **chronic liver disease from various causes**.

Sasso M, Beaugrand M, Ledinghen V de et al. Ultrasound in Medicine & Biology 2010

The controlled attenuation parameter (CAP): a **novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using FibroScan®**.

Sasso M, Miette V, Sandrin L et al. Clinical and Research in Hepatology and Gastroenterology 2012

Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using FibroScan®: **validation in chronic hepatitis C**.

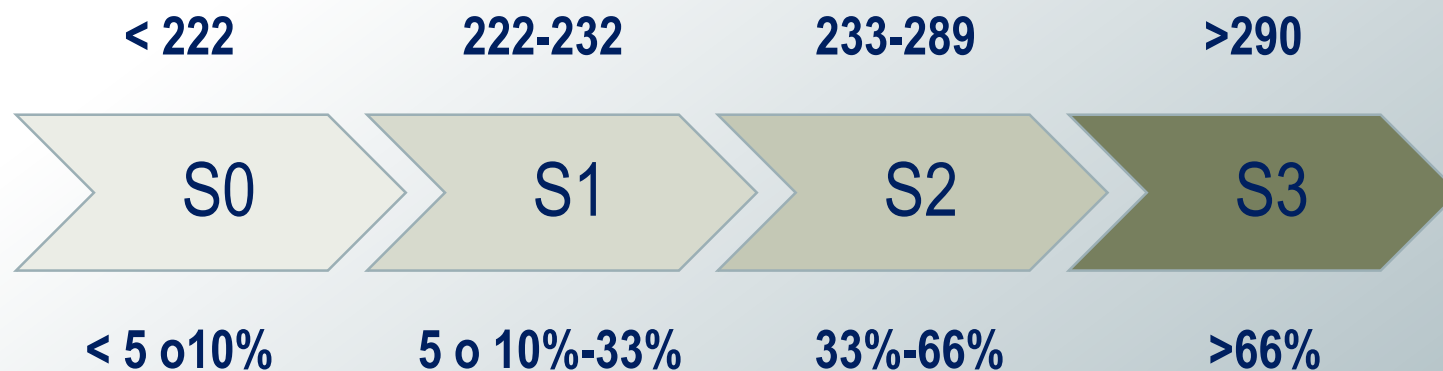
Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, et al. J Viral Hepat 2012

1- Premessa - definizione dei cut-off

I PRIMI DATI

CAP™

dB/m



ISTOLOGIA

% epatociti affetti

1- Premessa - definizione dei cut-off

A novel VCTE Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the evaluation of hepatic steatosis: **preliminary study** and validation in a cohort of patients with **chronic liver disease from various causes**.

Sasso M, Beaugrand M, Ledinghen V de et al. Ultrasound in Medicine & Biology 2010

The controlled attenuation parameter (CAP): a **novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using FibroScan®**.

Sasso M, Miette V, Sandrin L et al. Clinical and Research in Hepatology and Gastroenterology 2012

Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using FibroScan®: **validation in chronic hepatitis C**.

Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, et al. J Viral Hepat 2012

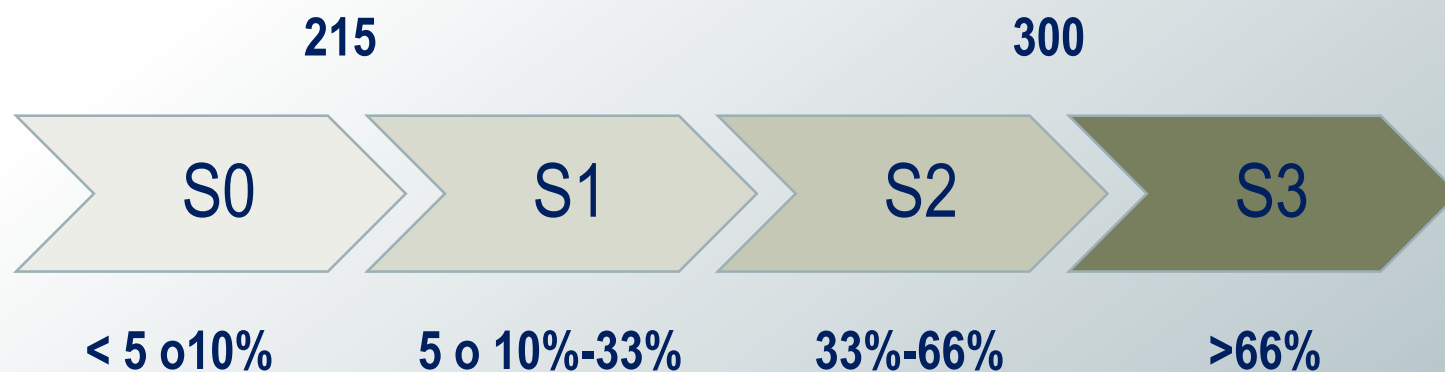
Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with **NAFLD** using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy.

Karlas T, Petroff D, Garnov N, et al. PloS One 2014

1- Premessa - definizione dei cut-off

CAP™

dB/m



ISTOLOGIA

% epatociti affetti

1- Premessa - definizione dei cut-off

LA METANALISI

21 studi clinici analizzati



studi clinici eleggibili



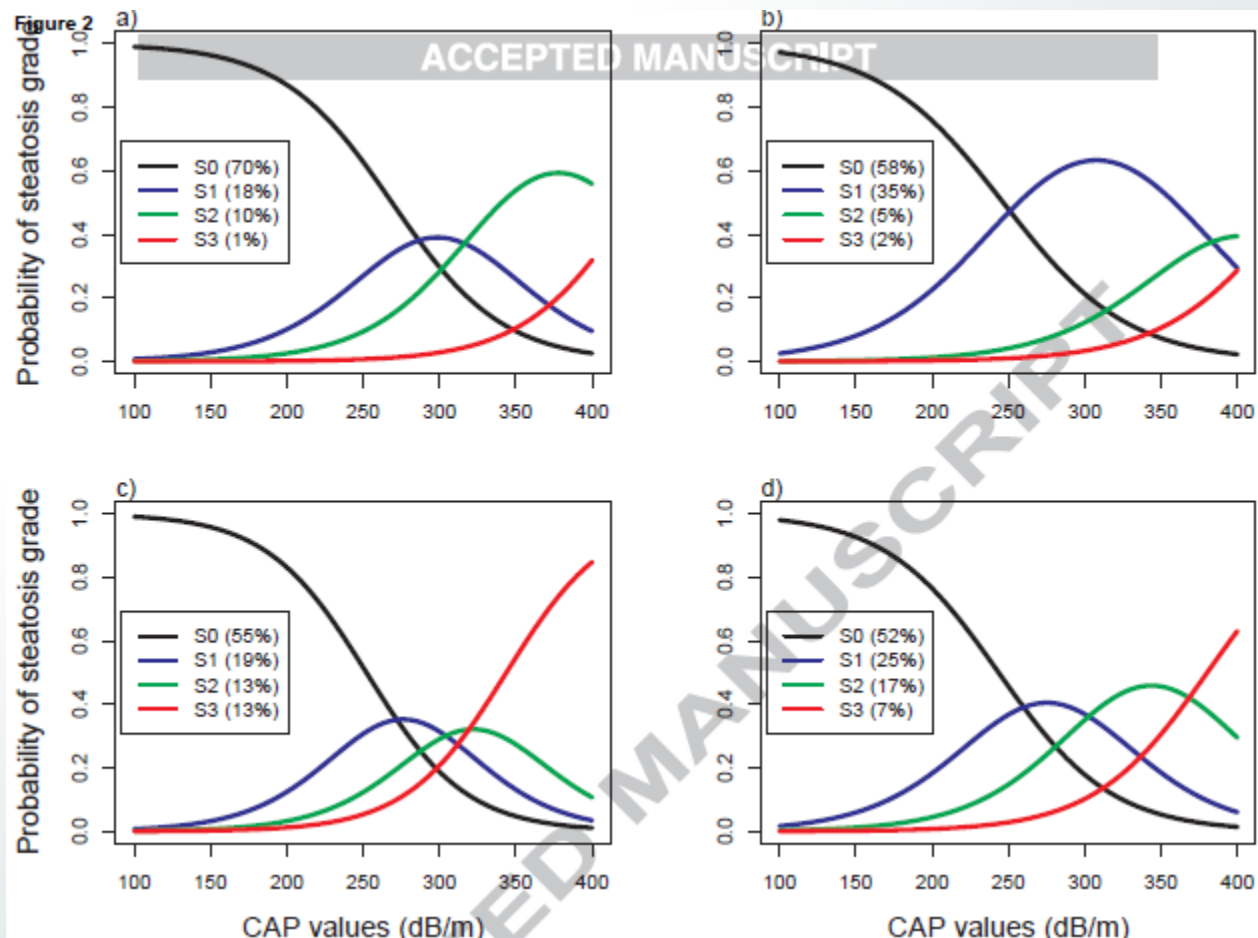
2735 pazienti compresi
nell'analisi finale

Biopsie di controllo: gold standard di riferimento

FibroScan® con n. misurazioni valide > 10

Utilizzo sonda M: BMI < 35 kg/m² o dimostrata
distanza parete/capsula < 25 mm

1- Premessa - definizione dei cut-off



1- Premessa - definizione dei cut-off

CUT-OFF

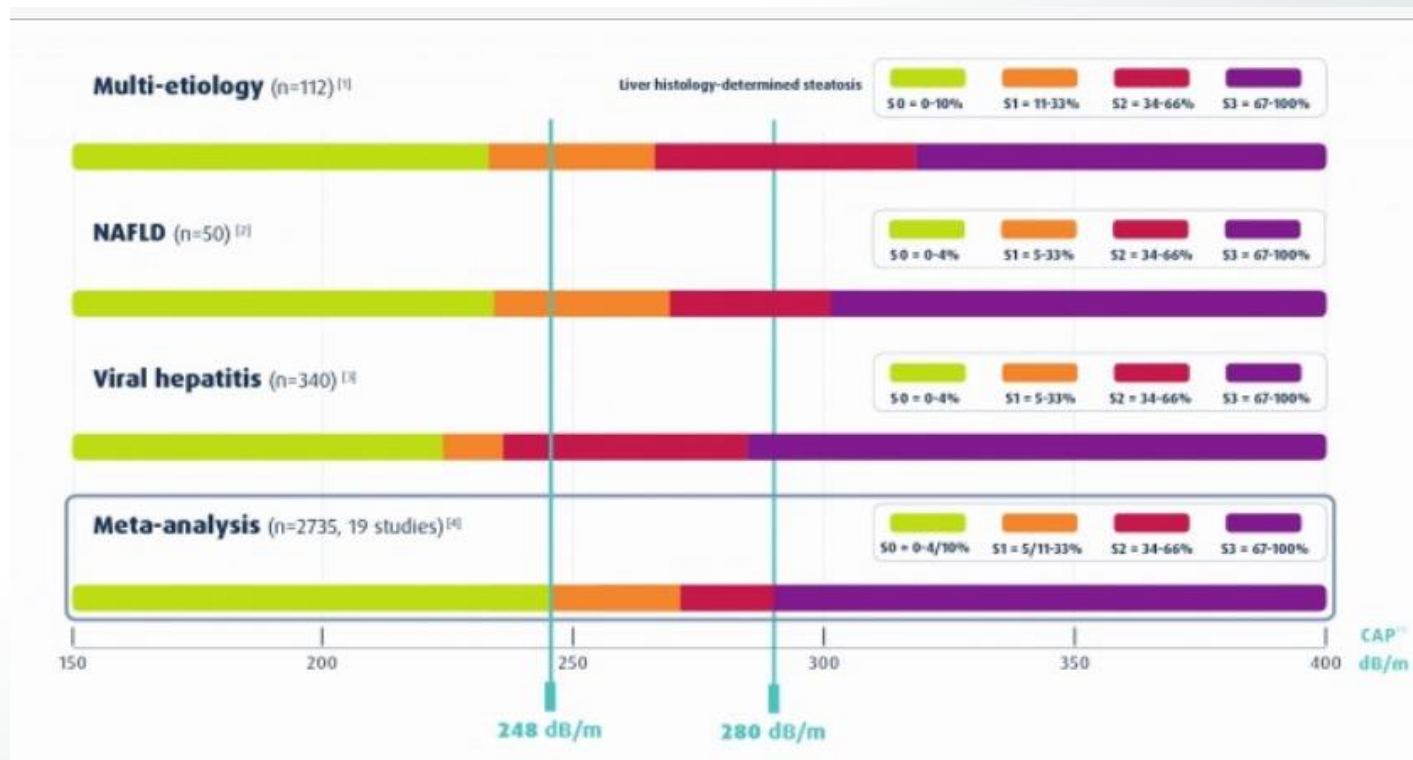
Assenza vs presenza di steatosi

Steatosi severa vs lieve-moderata

	<u>S0 vs. S1-S3</u>	S0-S1 vs. S2-S3	<u>S0-S2 vs. S3*</u>
AUC	0.823 (0.809 to 0.837)	0.865 (0.850 to 0.880)	0.882 (0.858 to 0.906)
Sensitivity	0.688 (0.600 to 0.750)	0.773 (0.690 to 0.838)	0.882 (0.765 to 0.956)
False negative rate (1-sensitivity)	0.312 (0.250 to 0.400)	0.227 (0.162 to 0.310)	0.118 (0.044 to 0.235)
Specificity	0.822 (0.761 to 0.897)	0.812 (0.749 to 0.879)	0.776 (0.720 to 0.821)
False positive rate (1-specificity)	0.178 (0.103 to 0.239)	0.188 (0.121 to 0.251)	0.224 (0.179 to 0.280)
Optimal cut-off, dB/m	248 (237 to 261)	268 (257 to 284)	280 (268 to 294)

1- Premessa - definizione dei cut-off

CUT-OFF



Bibliography:

[1] De Ledinghhen, V., and al., Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography, *Liver Int.* 2012 Jul;32(6):911-8

[2] Karlas, T., and al., Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *Plos One* 2014 Mar 17;9(3): e91987.

[3] Mi, Y.Q., and al., Controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of hepatic steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis B. *Digestive Diseases & Sciences* 2015;60:243-251.

[4] Karlas, T., et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of Controlled Attenuation Parameter (CAP) Technology for Assessing Steatosis. *Journal of Hepatology* 2016 ;In Press.

1- Premessa – analisi dei cofattori

ANALISI DEI COFATTORI

	All patients (n=2735)	S0 (n=1391)	S1 (n=754)	S2 (n=427)	S3 (n=163)
Female, n (%)	1030 (37.7)	606 (43.6)	232 (30.8)	135 (31.6)	57 (35.0)
Age, y, mean ± SD	45.4 ± 13.5	43.6 ± 13.4	47.5 ± 13.5	47.4 ± 12.6	45.3 ± 13.8
BMI, kg/m ² , mean ± SD	25.0 ± 3.9	23.6 ± 3.6	25.7 ± 3.6	27.2 ± 3.8	27.6 ± 3.5
< 25	1448 (52.9)	961 (69.1)	331 (43.9)	120 (28.1)	36 (22.1)
25 – 30	967 (35.4)	355 (25.5)	330 (43.8)	200 (46.8)	82 (50.3)
> 30	320 (11.7)	75 (5.4)	93 (12.3)	107 (25.1)	45 (27.6)
Etiology, n (%)					
NAFLD/NASH	537 (19.6)	48 (3.5)	178 (23.6)	216 (50.6)	95 (58.3)
hepatitis B					
hepatitis C ^a					
other					
Diabetes ^b , n (%)					
NAFLD/NASH					
hepatitis B	51 (5.2)	21 (3.5)	16 (5.8)	12 (15.6)	2 (8.3)
hepatitis C	47 (10.7)	15 (6.8)	20 (13.4)	4 (8.9)	8 (33.3)
other	22 (13.4)	16 (14.5)	4 (11.8)	1 (7.7)	1 (14.3)
ALT ^c , U/L, median [IQR]					
female	47 [27, 83]	42 [24, 79]	47 [31, 81]	59 [35, 91]	58 [38, 98]
male	56 [34, 94]	53 [31, 93]	49 [33, 79]	67 [45, 101]	87 [61, 135]
AST ^d , U/L, median [IQR]					
female	42 [27, 69]	37 [25, 62]	44 [29, 75]	47 [31, 76]	51 [37, 78]
male	40 [29, 62]	39 [28, 65]	38 [27, 56]	43 [33, 61]	51 [38, 71]
Days between biopsy and CAP, median [IQR]	1.0 [0.0, 3.5]	1.0 [0.0, 3.5]	1.0 [0.0, 5.0]	1.0 [0.0, 3.5]	1.0 [0.0, 3.5]
Liver stiffness, kPa, median [IQR]	7.4 [5.4, 11.8]	6.8 [5.1, 10.2]	7.8 [5.6, 12.7]	8.3 [6.1, 14.0]	8.6 [6.1, 12.0]
Fibrosis staging ^e , n (%)					
F0	304 (11.3)	152 (11.2)	85 (11.4)	54 (12.7)	13 (8.0)
F1	970 (36.2)	527 (39.0)	248 (33.4)	145 (34.1)	50 (30.7)
F2	725 (27.0)	387 (28.6)	194 (26.1)	96 (22.6)	48 (29.4)
F3	334 (12.4)	139 (10.3)	97 (13.1)	66 (15.5)	32 (19.6)
F4	350 (13.0)	147 (10.9)	119 (16.0)	64 (15.1)	20 (12.3)

COVARIATE SIGNIFICATIVAMENTE CORRELATE CON IL VALORE DELLA CAPTM

^a Includes co-infections.

^b Data available from n=2098 patients.

^c Data available from n=2468 patients.

^d Data available from n=2370 patients.

^e Data available from n=2683 patients.

1- Premessa – analisi dei cofattori

	estimate	95% confidence interval
Stentosis, dB/m		
S1 vs. S0	28	23 to 33
S2 vs. S0	62	55 to 68
S3 vs. S0	86	77 to 94
BMI, dB/m per unit BMI	4.4	3.8 to 5.0
Diabetes, dB/m	9.9	3.5 to 16.5
Etiology, dB/m		
HBV vs. NAFLD/NASH	-10	-17 to -3.6
HCV vs. NAFLD/NASH	-13	-20 to -5.4
Other vs. NAFLD/NASH	-6.5	-16 to 3.1
Male vs. female, dB/m	13	-6 to 32
Age, dB/m per year	0.27	0.12 to 0.42
ALT for males, dB/m per log(IU/l)	-6.6	-13.6 to 0.4
ALT for females, dB/m per log(IU/l)	-2.2	-10.8 to 6.5
Fibrosis, dB/m		
F1 vs. F0	3.4	-2.7 to 9.5
F2 vs. F0	2.5	-4.3 to 9.3
F3 vs. F0	-5.4	-13.1 to 2.2
F4 vs. F0	-3.2	-11.1 to 4.6

NAFLD/NASH vs HCV e HBV

Differenza di 10 dB/m
OGNI 35 ANNI

Nessuno stadio è
significativamente diverso
da F0

1- Premessa – analisi dei cofattori

	estimate	95% confidence interval
Stentosis, dB/m		
S1 vs. S0	28	23 to 33
S2 vs. S0	62	55 to 68
S3 vs. S0	86	77 to 94
BMI, dB/m per unit BMI	4.4	3.8 to 5.0
Diabetes, dB/m	9.9	3.5 to 16.5
Etiology, dB/m		
HBV vs. NAFLD/NASH	-10	-17 to -3.6
HCV vs. NAFLD/NASH	-13	-20 to -5.4
Other vs. NAFLD/NASH	-6.5	-16 to 3.1

NAFLD/NASH vs HCV e HBV



SOVRASTIMA DEL
VALORE DI CAPTM

FATTORI DI CORREZIONE

NAFLD/NASH



- 10 dB/m

DM



- 10 dB/m

BMI



- 4.4 dB/m
per ogni unità > 25 kg/m²

Il FibroScan[®]: dopo oltre 10 anni di ricerca, molto più di un numero

Liver Stiffness

surrogato non invasivo per la
misura della fibrosi epatica



SEVERITA' DI MALATTIA

ipertensione portale
varici esofagee
piastrinopenia

PROGNOSI

CAP[™]

surrogato non invasivo per la
misura della steatosi epatica



SINDROME METABOLICA



Il FibroScan[®]: uno strumento di **VALUTAZIONE GLOBALE E MONITORAGGIO** dell'epatopatia

**Ruolo del CAP nella definizione e nel monitoraggio della
steatosi epatica:**

**casistica dei pazienti trattati con agenti antivirali diretti
(DAAs) presso l'Ospedale S.M. Annunziata, Firenze**

2- La pratica clinica

FibroScan® BASELINE

Stiffness

CAP

- Sesso, età
- BMI

Caratteristiche
personali

Caratteristiche
virologiche

- Coinfezione HIV
- Precedente terapia anti-HCV
- Genotipo
- Schema DAAs

- Rilievo di steatosi (S/N)
- Grado

Esame
ecografico

Cofattori

- Tossicodipendenza
- Assunzione alcol
- DM
- Dislipidemia

Stiffness

CAP

FibroScan® FU POST SVR

2- La pratica clinica

FibroScan® BASELINE

Stiffness

CAP

Obiettivi

- Valutazione della steatosi epatica al baseline
- Impatto dell'eradicazione virale sulla steatosi epatica
(*vs impatto sulla fibrosi epatica*)
- Analisi delle caratteristiche basali dei pazienti andati incontro a diversa evoluzione della steatosi epatica al FU

Stiffness

FibroScan® FU POST SVR

CAP

2- La pratica clinica

Caratteristiche generali; n= 176

Median age, years (range)	56.8 (33-90)
Male sex, n (%)	115 (65.3)
HIV coinfection, n (%)	16 (9)
Median BMI (range)	25 (18.8-33.2)
Comorbidities, n (%)	
Intravenous drug use:	50 (28.4)
<i>previous</i>	44 (25)
<i>ongoing</i>	6 (3.4)
Alcohol consumption	54 (30.7)
Dyslipidemia	28 (16)
Diabetes mellitus	23 (13)
Previous HCV treatment, n (%)	
Naïve	119 (67.6)
PegIFN/RBV	48 (27.3)
I st generation PI	8 (4.5)
IFN-lambda + DCV	1 (0.6)

HCV genotype, n (%)	
1a	46 (26.1)
1b	40 (22.7)
2	19 (10.8)
3	49 (27.9)
4	22 (12.5)
DAA regimen, n (%)	
PegIFN + RBV + SOF	1 (0.6)
SOF + RBV	16 (9)
SOF + SIM	21 (12)
SOF + DCV	20 (11.4)
SOF + LDV	30 (17)
3D	15 (8.6)
2D	9 (5.1)
SOF/VEL	24 (13.5)
GLE/PIB	26 (14.8)
GZR/EBV	14 (8)

2- La pratica clinica

L'epatopatia: fibrosi e steatosi

BASELINE

—→ distanza media: 233 gg —→

FOLLOW-UP

Median Stiffness, KPa (range)	18.1 (6.1-62.8)
Fibrosis stage, n (%)	
F0-F1	16 (9)
F2	13 (7.4)
F3	52 (29.6)
F4	95 (54)
} 83.6%	

Median Stiffness, KPa (range)	9.8 (3-35.3)
Fibrosis stage, n (%)	
F0-F1	43 (24.4)
F2	47 (26.7)
F3	35 (19.9)
F4	51 (29)
} 48.9%	

Δ LS
- 45.8 %

Median CAP, dB/m (range)	234 (100-363)
Steatosis degree, n (%)	
S0	75 (42.6)
S1	37 (21)
S2	32 (18.2)
S3	32 (18.2)
} 57.4%	

Median CAP, dB/m (range)	241.1 (100-388)
Steatosis degree, n (%)	
S0	71 (40.3)
S1	35 (17)
S2	32 (18.2)
S3	38 (21.6)
} 56.8%	

Δ CAP
+ 3%



Concordanza ecografica solo nel 57.4% (58/101)
Sottostima di quasi il 50% dei casi

2- La pratica clinica

CARATTERISTICHE BASALI

GRUPPO S0 (n=75)

Median age, years (range)	56 (35-90)
Male sex, n (%)	44 (58.6)
Median BMI	23.2 (18.8-32)
History of IDU	21 (28)
Alcohol consumption, n (%)	18 (24)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (8)
Dyslipidemia	10 (13.3)
Median CAP (range)	197.5 (100-247)

GRUPPO S ≥ I (n=101)

Median age, years (range)	57 (33-83)
Male sex, n (%)	71 (70.3)
Median BMI	25.8 (19.1-33.2)
History of IDU	29 (28.7)
Alcohol consumption, n (%)	36 (35.6)
Diabetes mellitus, n (%)	17 (16.8)
Dyslipidemia	18 (17.8)
Median CAP (range)	278.5 (248-363)



2- La pratica clinica

EVOLUZIONE AL FOLLOW-UP



2- La pratica clinica

CARATTERISTICHE BASALI DEL GRUPPO S0 (n=75), SUDDIVISO NEI DUE SOTTOGRUPPI IN BASE ALL'EVOLUZIONE AL FU

S0 al basale; n=75

S0 al FU; n=55

S ≥ 1 al FU; n=20

Median age, years (range)	56 (35-90)	56.4 (35-90)	55 (39-81)
Male sex, n (%)	44 (58.6)	26 (47.2)	18 (90)
Median BMI	23.2 (18.8-32)	23.5 (18.8-26)	26 (22-32)
History of IDU	21 (28)	15 (27.2)	6 (30)
Alcohol consumption, n (%)	18 (24)	10 (18.1)	8 (40)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (8)	2 (3.6)	4 (20)
Dyslipidemia	10 (13.3)	3 (5.4)	7 (35)
Median CAP (range)	197.5 (100-247)	189.5 (100-240)	209.5 (137-247)



2- La pratica clinica

CARATTERISTICHE BASALI DEL GRUPPO $S \geq I$ (n=101), SUDDIVISO NEI DUE SOTTOGRUPPI IN BASE ALL'EVOLUZIONE AL FU

$S \geq I$ al basale; n=101

$S0$ al FU; n=16

$S \geq 1$ al FU; n=85

Median age, years (range)	57 (33-83)		56.7 (35-83)		57.6 (33-78)
Male sex, n (%)	71 (70.3)		8 (50)	←	63 (74.1)
Median BMI	25.8 (19.1-33.2)		25 (19.1-26)	←	27 (20.2-33.2)
History of IDU	29 (28.7)		5 (31.2)		24 (28.2)
Alcohol consumption, n (%)	36 (35.6)	→	2 (12.5)	←	34 (40)
Diabetes mellitus, n (%)	17 (16.8)		2 (12.5)	←	15 (17.6)
Dyslipidemia	18 (17.8)		2 (12.5)	←	16 (18.8)
Median CAP (range)	278.5 (248-363)		261.9 (248-309)		291 (223-363)

2- La pratica clinica

LIMITI

➤ Numerosità del campione

- Cofattori (Tossicodipendenza, alcol, DM, dislipidemia)

➤ Analisi retrospettiva

- Timing del FU non omogeneo
- Quantificazione assunzione alcol
- Rivalutazione al FU (alcol, BMI)
- Esami ematici non perfettamente contestuali alla valutazione FibroScan[®]

CONCLUSIONI

- Oltre la metà (57.4%) dei pazienti presentava steatosi al baseline.
- In quasi il 50% dei casi con FibroScan® indicativo per presenza di steatosi, l'esame ecografico risultava negativo.
- Le misurazioni della *Stiffness* e del CAP presentano un comportamento indipendente sia al baseline che al *follow-up*.
- L'eradicazione dell'infezione HCV-correlata si associa ad un *down-staging* della *Stiffness* (fibrosi), che non si accompagna a quello del CAP (steatosi).
- La steatosi può rappresentare un persistente fattore di progressione dell'epatopatia e quindi richiedere monitoraggio nel *follow-up* dei pazienti sottoposti a trattamento anti-HCV, **INDIPENDENTEMENTE** dallo stadio di fibrosi residuo.