

Lek. Aleksandra Berkan Kawińska

Regresja włóknienia i laboratoryjnych wykładników uszkodzenia wątroby po skutecznym leczeniu bezinterferonowym u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

STRESZCZENIE

Zakażenie HCV to jedna z najczęstszych przewlekłych chorób wątroby na świecie. Według najnowszych danych epidemiologicznych WHO średnia globalna częstość występowania zakażenia HCV wynosi 1%, co odpowiada liczbie 70 milionów chorych. W 2016 roku z powodu zakażenia HCV i jego powikłań zmarło na świecie około 399 000 osób. W Polsce częstość występowania dodatnich przeciwciał anti-HCV w populacji polskiej szacuje się na 0,5%, a odsetek pacjentów z wykrywalną wiremią HCV wśród wszystkich chorych anti-HCV-dodatnich wynosi około 40%. Rokrocznie odnotowuje się około 3000-4000 nowych przypadków tej choroby.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW-C) to proces, który rozwijając się latami stanowi wiodącą przyczynę marskości i schyłkowej niewydolności wątroby, HCC oraz zgonów z powodu choroby wątroby na świecie. Choć zjawisko włóknienia było niegdyś uznawane za nieodwracalne i przyjmowało się, że przekroczenie pewnego zaawansowania zmian w wątrobie powodowało utratę możliwości wyleczenia, nowe obserwacje dowodzą, że eradykacja zakażenia HCV może przyczyniać się do regeneracji mięszu wątroby. Wykazano to już na przykładzie chorych leczonych interferonem, choć należy pamiętać, iż interferon, poza eliminacją wirusa, wywiera także niezależny od SVR efekt przeciwzapalny i przeciwfibrotyczny. Powstaje więc pytanie, czy samo usunięcie przyczyny choroby za pomocą nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym wystarczy, aby zainicjować proces wycofywania się włóknienia wątroby oraz poprawę jej wydolności.

Przedmiotem rozprawy jest ocena regresji włóknienia i poprawy laboratoryjnych wykładników funkcji wątroby po skutecznym leczeniu bezinterferonowym u pacjentów z PZW-C oraz analiza czynników mogących wpływać na spadek włóknienia w różnych grupach chorych w zależności od wyjściowego włóknienia.

Do badania włączono 113 chorych z PZW-C. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od wyjściowego wyniku badania elastograficznego: chorych z marskością wątroby (F4) oraz pacjentów bez marskości wątroby (włóknienie F0-F3). Do oceny włóknienia

wątroby wykorzystano techniki obrazowe oparte na ocenie elastyczności wątroby (elastografię fali poprzecznej), oraz osoczowe wskaźniki włóknienia (APRI, FIB-4, GPR). U chorych wykonano także oznaczenie parametrów laboratoryjnych takich jak aktywność ALT, AST i GGT, morfologia krwi, czas i wskaźnik protrombinowy, stężenie bilirubiny całkowitej, albumin, kreatyniny i alfa-fetoproteiny (AFP) oraz oznaczenie przeciwciał anti-HBc Total. Oceny dokonano dwukrotnie: w momencie rozpoczynania leczenia oraz 18 miesięcy po jego zakończeniu.

Obserwacje płynące z tej rozprawy wykazują, że wyniki badania elastograficznego, a także wartości wszystkich laboratoryjnych wykładników włóknienia (APRI, FIB-4, GPR) po 18 miesiącach od zakończenia leczenia różnią się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości z początku terapii. Łącznie spadek włóknienia stwierdzono aż u ponad 90% chorych i wyniósł on średnio przeszło 30% wartości wyjściowej. Poprawie uległy też wszystkie oceniane parametry laboratoryjne. Prawidłowości te obserwowano niezależnie od wyjściowego włóknienia wątroby. Podgrupy chorych różniły się jednak istotnie pod względem odsetka pacjentów, u których spadek włóknienia wątroby w kPa spowodował zmianę zaszeregowania do kategorii w skali Metavir – był on wyraźnie niższy wśród chorych z wyjściowym włóknieniem F4. W analizie wieloczynnikowej całej populacji wiek ≥ 65 lat był jedynym czynnikiem zwiększającym ryzyko spadku włóknienia o mniej niż 30%. W podgrupie pacjentów z włóknieniem F4 niekorzystny wpływ na spadek włóknienia okazała się mieć także wyjściowa aktywność AST i reterapia.

Podsumowując, skuteczne leczenie bezinterferonowe wiąże się z istotną redukcją włóknienia w wątrobie w ocenie metodami nieinwazyjnymi oraz z poprawą jej funkcji. Redukcję włóknienia obserwuje się u ponad 90% chorych z PZW-C, i w większości przypadków skutkuje ona zmianą kategorii w skali Metavir. Istnieje jednak pewna grupa chorych, u których zaawansowanie zmian w wątrobie jest tak duże, iż istotna regresja włóknienia nie jest już możliwa.

Abstract

Hepatitis C virus infection is one of the most prevalent liver diseases worldwide. WHO estimates that 70 million persons are living with HCV infection in the world, accounting for 1% of the population. In 2016, approximately 399 000 people died from hepatitis C and its complications. In Poland the prevalence of anti-HCV antibodies is estimated to be 0,5%, with 40% rate of viremic cases among anti-HCV positive individuals. Yearly around 3000-4000 new HCV infection cases are being diagnosed.

Chronic hepatitis C (CHC) is serious, lifelong illness which remains a major cause of liver fibrosis, cirrhosis, end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma (primary liver cancer). Although previously fibrosis was believed to be irreversible and it has been assumed that some patients can reach the “point of no return”, recent reports indicate that liver fibrosis can regress in patients with CHC in whom the underlying cause of liver damage is adequately treated. Studies documenting this benefit have been mostly performed in the setting of interferon treatment. However, it has to be noted that interferon itself can exert an anti-inflammatory and antifibrotic effect that is independent from reaching sustained viral response. With the advent of the new IFN-free regimens, highly effective and safe even in those historically considered "difficult to treat and cure patients," the question arose whether HCV elimination without additional antifibrotic effects can be enough to initiate the regression of the changes in the liver. Therefore the aim of this study was to assess the regression of fibrosis and improvement of liver function in patients with CHC who were successfully treated with direct-acting antivirals.

The study included 113 individuals with CHC who were divided into two groups according to the baseline liver fibrosis measurement: cirrhotics (F4) and non-cirrhotics (F0-F3). Liver fibrosis assessment included performing shear-wave elastography examination and calculation of serum-based markers (APRI, FIB-4, GPR). Activity of ALT, AST and GGT, complete blood count, coagulation, total bilirubin level, serum albumins, serum creatinine and alfa-fetoprotein have also been assessed. Study procedures were performed twice: at baseline and 18 months after end of treatment (EOT).

Results of this study show that liver fibrosis based on shear-wave elastography measurement and serum-based markers decreased significantly 18 months after EOT as compared to the baseline. Fibrosis regression was observed in over 90% of the patients and the mean decrease reached 30% of the baseline value. Liver function tests have also improved. Similar results were obtained irrespective of baseline liver fibrosis. However, the percentage of patients with liver cirrhosis who achieved a reduction of the METAVIR score by at least 1 stage was significantly lower than in the non-cirrhotic group. In multivariate analysis of the whole study population age ≥ 65 was a negative predictive factor of the achievement of at least a 30% reduction in liver fibrosis. In patients with liver cirrhosis higher baseline AST activity and history of anti-HCV treatment were also found to negatively influence the liver fibrosis reduction.

In summary, successful interferon-free treatment leads to the significant reduction of liver fibrosis as assessed by noninvasive fibrosis methods, as well as to liver function

improvement. Fibrosis regression was observed in over 90% of patients with CHC and in most of the cases it resulted in the reduction of the METAVIR score by at least 1 stage. However, there is a subgroup of patients in whom significant liver fibrosis reduction cannot be achieved due to the advancement of the liver disease.