

lek. Paulina Czarnecka

**Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przewlekłego WZW
typu C w schemacie
bezinterferonowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n.med. Teresa Bączkowska

Promotor pomocniczy dr n. med. Olga Tronina

Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób
Wewnętrznych



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2023 r.

Słowa kluczowe: terapia bezinterferonowa, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, przewlekła choroba nerek

Keywords: interferon-free treatment, direct-acting antivirals, chronic hepatitis C, chronic kidney disease

Streszczenie w języku polskim

Publikacja 1: Utilization of HCV viremic donors in kidney transplantation: a chance or a threat?

Praca Poglądowa

Przeszczepienie nerki jest optymalną metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Nie może być ono jednak zawsze wdrożone ze względu na ograniczoną liczbę narządów dostępnych do przeszczepienia. Wprowadzenie DAAs do terapii WZW C umożliwiło zwiększenie liczby transplantacji poprzez wykorzystanie narządów od dawców z aktywną wiremią. Najnowsze doniesienia dowodzą zadowalających wstępnych wyników przeszczepień z wykorzystaniem narządów od dawców replikujących, w tym nerek. Pomimo coraz większej liczby dostępnych publikacji na ten temat nadal narządy od dawców HCV dodatnich wielokrotnie nie są akceptowane do dawstwa, a wiodącą przyczyną jest obecności przeciwciał anti-HCV. Takie podejście wynika najpewniej z ograniczonej wiedzy na temat ryzyka zakażenia, powikłań z tym związanych oraz możliwości profilaktyki i leczenia po przeszczepieniu narządu z aktywną wiremią HCV.

Celem pracy było podsumowanie możliwości i bezpieczeństwa jakie stwarza wykorzystanie narządów od dawców z aktywną wiremią HCV w leczeniu biorców HCV ujemnych oraz ograniczeń z nim związanych w świetle aktualnej wiedzy medycznej. W tym celu dokonany został przegląd dostępnej literatury.

W świetle aktualnej wiedzy medycznej KTx HCV NAT+ D+/R- może stanowić potencjalne rozwiązanie dysproporcji między potrzebami a niewystarczającą liczbą organów dostępnych do przeszczepienia. Należy być jednak świadomym ryzyka rozwoju powikłań. Niezbędne jest zapewnienie DAAs bez zbędnej zwłoki oraz odpowiednia kwalifikacja biorcy. Konieczne jest również ujednoczenie standardów postępowania po takiej procedurze.

Narządy od dawców z aktywną wiremią HCV powinny zostać w pierwszej kolejności wykorzystane w celu leczenia biorców z WZW C. Takie podejście łączy się z niższymi kosztami leczenia, mniejszym ryzykiem możliwych powikłań oraz jest zasadne z etycznego punktu widzenia. Narządy, w tym nerki od dawców HCV

dotadnich powinny być proponowane biorcom HCV ujemnym dopiero w drugiej kolejności.

Podsumowując, aktualnie wprowadzenie KTx HCV NAT+ D+/R- jako standardu postępowania wydaje się przedwczesne. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić długofalowe konsekwencje tej praktyki.

Publikacja 2: Are We on the Right Track for HCV Micro-Elimination? HCV Management Practices in Dialysis Centers in Poland—A National Cross-Sectional Survey

Przewlekłe zakażenie WZW typu C zmiennie częściej występuje w populacji pacjentów dializowanych. Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C powinni być kierowani do leczenia przeciwwirusowego, co podkreśla również cel wyznaczony przez Światową Organizację Zdrowia: eliminacji wirusa HCV do 2030 roku. Mimo to wielu pacjentów hemodializowanych nadal nie jest poddawanych leczeniu.

Należy podkreślić, że nawet po skutecznej eliminacji wirusa HCV nadal konieczne jest odpowiednie monitorowanie włóknienia wątroby oraz pod kątem rozwoju HCC, aby zapewnić redukcję śmiertelności z przyczyn wątrobowych czy onkologicznych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z wyjściowym zaawansowanym włóknieniem wątroby oraz marskością. Przeprowadzone badanie miało na celu określenie praktyk związanych z leczeniem i monitorowaniem pacjentów hemodializowanych z WZW C oraz przeszkód, które mogą utrudniać eliminację wirusa HCV w tej populacji.

W celu przeprowadzenia badania stworzyliśmy kwestionariusz ankiety, który został przesłany drogą elektroniczną do wszystkich stacji dializ w Polsce. Badanie było prowadzone anonimowo pomiędzy styczniem a grudniem 2022 roku. Każda stacja dializ była reprezentowana przez jednego przedstawiciela. Kwestionariusz był przesyłany do kierownika jednostki, który był proszony o jego uzupełnienia.

Uzyskano odpowiedzi ze 112 stacji dializ, co stanowi 43.1% wszystkich stacji dializ w Polsce, które mają pod swoją opieką łącznie 43.4% pacjentów hemodializowanych. Prawie wszyscy respondenci, byli kierownikami stacji dializ i posiadali specjalizację z nefrologii. Przeprowadzone badanie pokazało, że większość stacji dializ (91.6%)

rutynowo bierze pod uwagę możliwość leczenia przeciwwirusowego u swoich pacjentów. Wykazano jednak wiele czynników ograniczających, które skutkują tym, że pacjenci ostatecznie nie otrzymują leczenia. Najczęściej wymieniana była niechęć pacjentów do poddania się leczeniu przeciwwirusowemu (40.6%) oraz przeciwwskazania do stosowania DAAs (18.8%). Interakcje lekowe zostały wskazane tylko przez 3% respondentów. Uzyskane wyniki są zaskakujące, ponieważ w świetle aktualnej wiedzy i dostępności leków pangenotypowych, przeciwwskazania do stosowania DAAs są bardzo ograniczone. Z kolei interakcje lekowe, które wydają się wiodącym problemem w przypadku wielochorobowości pacjentów hemodializowanych zostały wskazane w zdumiewająco niskim odsetku przypadków. Dostępne terapie przeciwwirusowe są skuteczne i dobrze tolerowane, zdumiewający jest zatem wysoki odsetek niechętnych pacjentów do poddania się leczeniu przeciwwirusowemu. Ze względu na konstrukcję badania nie było możliwe zweryfikowanie czynników decydujących o niechęci pacjentów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że większość stacji dializ nie ocenia rutynowo włóknienia wątroby u pacjentów hemodializowanych z WZW C (60.4%), ani nie monitoruje ich w pod kątem rozwoju HCC (53.5%). Prawie połowa ankietowanych stacji dializ deklaruje prowadzenie leczenia nerkozastępczego pacjentów po osiągnięciu SVR przy użyciu maszyn dedykowanych pacjentom HCV ujemnym (46.7%), niewiele mniej (40.6%) stacji wskazało jednak, że po eliminacji wirusa stanowisko leczenia nerkozastępczego nie jest weryfikowane i jest w dalszym ciągu prowadzone na miejscu dla chorych zakażonych wirusem HCV.

Przedstawione badanie pokazuje, że praktyki dotyczące leczenia i monitorowania pacjentów z WZW C znacząco się różnią w skali kraju. W opozycji do optymistycznych danych wskazujących na dużą ilość pacjentów hemodializowanych rozważanych jako potencjalni kandydaci do leczenia przeciwwirusowego, pozostaje duża ilość przeszkód pojawiających się przed pacjentami na drodze do otrzymania przez pacjenta DAAs, a tym samym skutecznej eliminacji wirusa. Całość obrazu wskazuje na niewystarczającą wiedzę nefrologów dotyczącą postępu, jaki dokonał się w zakresie możliwości leczenia oraz opieki nad pacjentem z WZW C. Możemy przypuszczać, że znalazło to przełożenie na niechęć pacjentów do poddania się leczeniu. Konieczne jest również zoptymalizowanie oraz ukierunkowanie opieki nad pacjentami z WZW C w stacjach dializ w Polsce.

Publikacja 3: Evaluation of long-term outcomes of direct acting antiviral agents in chronic kidney disease subjects: a single center cohort study.

Populacja pacjentów z PChN jest szczególnie narażona na niekorzystne następstwa zakażenia WZW C. Doustne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym są z powodzeniem stosowane w celu eliminacji wirusa w tej populacji, ale długofalowe efekty nie są do końca poznane.

Celem przeprowadzonego badania była ocena efektów leczenia przewlekłego WZW C w schemacie bezinterferonowym w grupie pacjentów z PChN. Oceniana było zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo zastosowanego leczenia.

Przeprowadzono jednośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe, do którego włączono pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów z przewlekłym WZW C oraz PChN (dializowanych oraz po przeszczepieniu nerki), którzy w latach 2016-2018 zostali poddani leczeniu przeciwwirusowemu w schemacie bezinterferonowym. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono między innymi w oparciu o SVR, występowanie OCI oraz dynamikę włóknienia wątroby (przed oraz 4 lata po zakończeniu terapii przeciwwirusowej).

Trwałą odpowiedź wirusologiczną osiągnęło 96% pacjentów. Utajone zakażenie HCV potwierdzono u jednego pacjenta po trzecim KTx z wywiadem licznych przetoczeń preparatów krwiopochodnych w nieodległym czasie przed wykonanymi oznaczeniami w kierunku OCI. Materiał genetyczny wirusa HCV w PBMC stwierdzono w obydwu punktach czasowych, nie stwierdzając jednocześnie żadnych cech postępującego uszkodzenia wątroby. W okresie czteroletniej obserwacji w badanej populacji odnotowano niemalże 20% redukcję włóknienia wątroby w porównaniu do wartości wyjściowych. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, osłabienie oraz zakażenie układu moczowego. Niedokrwistość po włączeniu leczenia DAAs była raportowana jedynie u pacjentów leczonych rybawiryną i w każdym przypadku zmuszała do redukcji dawki, bądź jej odstawienia. Dominującą częścią badanej populacji byli pacjenci po przeszczepieniu nerki. Zakażenie układu moczowego są najczęstszym powikłaniem obserwowanym u pacjentów po KTx. Żadne z nich nie było związane z prowadzonym

leczeniem przeciwwirusowym i nie skutkowało przerwaniem terapii, a czynność nerki przeszczepionej pozostała stabilna do 2 lat po zakończeniu terapii.

Podsumowując, DAAs charakteryzują się dużą skutecznością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów z PChN w przedłużonej obserwacji.