

lek. Katarzyna Klimowicz

**Wpływ terapii lekami o bezpośrednim działaniu
przeciwwirusowym na wybrane parametry zapalenia i włóknienia
wątroby u zakażonych HCV**

Streszczenie

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Promotor : prof. dr hab. Alicja Wiercińska-Drapała

Oddział Chorób Wewnętrznych i Hepatologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA

Kierownik : dr n. med. Andrzej Gietka



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

Streszczenie

Wstęp

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*ang. Hepatitis C Virus - HCV*) jest poważnym problemem epidemiologicznym na całym świecie. Szacuje się, zakażenie HCV dotyczy ponad 71 milionów ludzi. Według danych WHO około 7 milionów mieszkańców Europy jest zakażonych wirusem HCV. Badania epidemiologiczne prowadzone w Polsce wykazały, że zakażenie HCV występuje u 0,5% osób, czyli około 150 tysięcy dorosłych mieszkańców. Mimo, że wirus znany jest od 1989r., to nadal jest główną przyczyną śmiertelności związanej z chorobami wątroby. Zgodnie z naturalnym przebiegiem zakażenia HCV 20-30% zakażonych po 20-30 latach trwania infekcji rozwija marskość wątroby, a spośród tej grupy, u kolejnych 1-8% rocznie dojdzie do rozwoju raka pierwotnego wątroby (*ang. hepatocellular carcinoma - HCC*). Zakażenie HCV zwiększa ryzyko zachorowania na HCC 15-20 krotnie. Zakażenie HCV jest odpowiedzialne za ogólny wzrost liczby zachorowań na HCC w ostatnich latach w krajach rozwiniętych. HCC jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Stanowi drugą u mężczyzn i szóstą wśród kobiet przyczynę śmierci związanej z nowotworem na całym świecie. W profilaktyce rozwoju HCC u zakażonych HCV niepodważalna jest rola skutecznego leczenia przeciwwirusowego.

Przez wiele lat pacjenci z HCV byli leczeni długotrwałą, obciążoną wieloma działaniami niepożądanymi terapią opartą na interferonie (IFN). Dzięki wieloletnim badaniom nad cyklem replikacji i strukturą białek HCV opracowano leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*ang. direct-acting antiviral agents - DAA*), blokujących replikację wirusa na kilku etapach. Leki te pozwalają na osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u ponad 90% chorych. Możemy oczekiwać, że liczba HCC związanych z HCV będzie się znacznie zmniejszać po powszechnym stosowaniu DAA, choć obserwacje ostatnich lat wykazały, że mimo eliminacji wirusa ryzyko rozwoju HCC w tej grupie chorych pozostaje nadal podwyższone. HCV - zależny rozwój HCC jest procesem stopniowym i wieloczynnikowym, wynikającym z przewlekłego zakażenia wirusem, przewlekłej odpowiedzi zapalnej, postępującego włóknienia wątroby oraz inicjacji powstania klonu komórek nowotworowych. Dlatego też, istotnym jest poznanie wpływu terapii DAA na w/w procesy, co może być pomocne w wyodrębnieniu grupy chorych, którzy nawet po eliminacji HCV mają podwyższone ryzyko HCC.

Cel

Celem pracy jest ocena wpływu bezinterferonowej terapii przeciwwirusowej u chorych z PZW C na wybrane parametry:

- włóknienia wątroby tj. stężenie MMP-9 i TGF- β 1, sztywność wątroby mierzona elastograficznie,
 - zapalenia wątroby tj. aktywność ALT, GGTP, stężenie hsCRP, glutationu,
 - stężenie AFP
- oraz identyfikacja chorych o podwyższonym ryzyku rozwoju HCC.

Metody

Badaniem objęto 111 chorych zakażonych HCV, którzy leczonych przeciwwirusowo terapią bezinterferonową. W dniu rozpoczęcia i zakończenia leczenia oznaczano liczbę płytek krwi, aktywność ALT, GGTP, stężenie AFP, włóknienie mierzone elastograficznie za pomocą FibroScanu. U wybranych chorych w dniu rozpoczęcia i zakończenia leczenia oznaczano stężenie TGF- β 1, MMP-9, hsCRP i glutationu. Ponadto 65 chorych miało wykonany FibroScan 24 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Wyniki

U wszystkich chorych wiremia na koniec leczenia była niewykrywalna i wszyscy osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (*ang. sustained virologic response - SVR*).

Eliminacja zakażenia HCV po leczeniu przeciwwirusowym DAA spowodowała istotne obniżenie aktywności GGTP w surowicy krwi (p value $<0,001$). Aktywność GGTP przed leczeniem wynosiła 69,8 U/l, a na zakończenie terapii 23,5 U/l. Chorzy z zaawansowanym włóknieniem wątroby mieli istotnie wyższą aktywność GGTP, zarówno przed leczeniem (p value 0,008) jak i na zakończenie terapii (p value 0,014). Ponadto aktywność GGTP w dniu rozpoczęcia leczenia była wyższa u pacjentów starszych, z wyższym BMI, z wyższą aktywnością ALT oraz wyższym stężeniem AFP - 12,22 versus 4,37 ng/ml. Niemal u wszystkich pacjentów aktywność GGTP po leczeniu DAA uległa redukcji, niezależnie od wyjściowego włóknienia wątroby.

Po leczeniu przeciwwirusowym DAA liczba płytek krwi w całej badanej grupie nie zmieniła się w istotny sposób, natomiast w grupie chorych z małopłytkowością liczba płytek krwi istotnie podwyższyła się. Przed rozpoczęciem terapii liczba płytek krwi wynosiła średnio 92,37 tys/ μ l, a na zakończenie leczenia u tych chorych - średnio 111,59 tys/ μ l (p value 0,002). Chorzy z małopłytkowością mieli bardziej zaawansowane włóknienie wątroby, wyższą wyjściową aktywność ALT i GGTP oraz stężenie AFP, a po zakończeniu leczenia w tej grupie wykazano większą redukcję włóknienia mierzonego elastograficznie, które malało dalej, 24 tygodnie po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego.

Wykazano, że zaawansowanie włóknienia wątroby rośnie z wiekiem pacjentów. Wraz ze wzrostem stopnia włóknienia wątroby wyższa była wyjściowa aktywność ALT i

GGTP, stężenie AFP, a obniżało się stężenie hsCRP i glutationu. Po terapii przeciwwirusowej DAA włóknienie wątroby zmniejszyło się w istotny sposób. Średnia sztywność w dniu rozpoczęcia leczenia wynosiła 10,45 kPa, a na zakończenie leczenia 8,99 kPa (p value 0,001). Większą redukcję włóknienia wątroby mieli chorzy, u których po leczeniu przeciwwirusowym DAA stężenie hsCRP i MMP-9 uległo redukcji, a TGF- β 1 podwyższyło się.

Eliminacja zakażenia HCV po leczeniu DAA nie wpłynęła na zmianę stężenia glutationu, MMP-9, TGF- β 1 i hcCRP. Niższe stężenie MMP-9, TGF- β 1 i hcCRP notowano w grupie chorych z wyższą wiremią HCV. Ponadto w grupie pacjentów z niższym stężeniem MMP-9 i hsCRP stężenie AFP było wyższe, a dodatkowo niższe stężenie hsCRP odnotowano wśród chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby.

Po leczeniu przeciwwirusowym DAA stężenie AFP istotnie zmniejszyło się. Średnie stężenie przed leczeniem wynosiło 9,2 ng/ml, a na zakończenie terapii 4,16 ng/ml (p value <0,001). Wyższe stężenia AFP w momencie rozpoczęcia leczenia mieli chorzy z wyższą aktywnością ALT, GGTP, z niższym stężeniem glutationu, wyraźnie wyższą wyjściową sztywnością wątroby – 20,18 versus 8,53 kPa oraz niższą liczbą płytek krwi. Istotnie niższe stężenia AFP (p value 0,036) odnotowano u chorych z wyższą wiremią. Niemal u wszystkich pacjentów odnotowano redukcję stężenia AFP po leczeniu DAA, niezależnie od jego wyjściowego poziomu, aktywności stanu zapalnego czy stopnia zaawansowania włóknienia wątroby. W grupie chorych o prawidłowym stężeniu AFP obserwowano wyraźny wzrost stężenia glutationu po leczeniu przeciwwirusowym.

Wnioski

1. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym są skuteczne w eliminacji zakażenia HCV niezależnie od wyjściowego nasilenia procesu zapalnego i stopnia włóknienia wątroby.
2. Największą redukcję parametrów stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, włóknienia wątroby i stężenia AFP po leczeniu DAA osiągnęli chorzy o zaawansowanym włóknieniu wątroby.
3. FibroScan jest najbardziej przydatnym, nieinwazyjnym narzędziem do oceny regresji włóknienia wątroby. Predyktorem redukcji włóknienia po leczeniu DAA może być zmiana stężenia MMP-9 i TGF- β 1.
4. Pacjenci, u których po leczeniu DAA nie nastąpiła normalizacja stężenia AFP i aktywności GGTP są najprawdopodobniej chorymi wymagającymi dalszego, ścisłego monitorowania w zakresie rozwoju HCC.

*Olga Wiercińska -
Szopeta*

K. Klimowicz