

# Clinical and Molecular Features of Chronic Hepatitis C Infection and Advanced Liver Disease



**Respondent: Nogol Rahbin**, Leg. Läkare, nogol.rahbin@karolinska.se

**Disputation:** 8 juni 2012, vid Karolinska Institutet

**Opponent:** Professor Gunnar Norkrans, Göteborgs Universitet

**Huvudhandledare:** Soo Aleman, specialist, Med. Dr., Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset

**Bihandledare:** Professor Rolf Hultcrantz, Professor Matti Sällberg

## Bakgrund

Smitta med hepatit C virus (HCV) leder till en kronisk infektion hos majoriteten, där virusets non-structural (NS) 3 protein har identifierats som ett nyckelprotein för att etablera en kronisk infektion, bland annat genom dess klyvning av T cell protein tyrosine phosphatase (TCPTP) som naturligt förekommer i kroppens celler. Patienter med kronisk infektion löper ökad risk att utveckla levercirros och därmed hepatocellulär cancer (HCC). HCC-incidensen hos HCV-infekterade cirrotiker har beräknats vara mellan 0,5–5% i Västvärlden. Chansen att uppnå framgångsrik behandling, definierat som *sustained virological response* (SVR), är mindre hos patienter med levercirros och det är inte helt klarlagt hur mycket SVR minskar risken för HCC. Patienter som utvecklat levercirros inkluderas numera i surveillanceprogram med regelbundna ultraljudsundersökningar av levern pga. den ökade risken för HCC.

## Delstudie I

Här undersökte vi huruvida användandet av andra generationens kontrastmedel (Sonovue®) vid ultraljudsundersökningar av levern ökade detektion av HCC och förbättrade karaktärisering av leverlesioner hos HCV-infekterade patienter med levercirros. Totalt 49 patienter ingick i studien inom ramen av ett surveillanceprogram och 96 ultraljudsundersökningar – före och efter kontrasttillförsel – analyserades retrospektivt. Vi fann att kontrastförstärkt ultraljud ökade den diagnostiska säkerheten. Antalet diagnostiserade maligna lesioner ökade från en innan kontrast till tio stycken efter kontrast (figur 1).

## Delstudie II

I den andra studien analyserades effektiviteten och toleransen av kombinationsbehandling med peg-interferon och ribavirin hos 104 HCV-infekterade patienter med Child Pugh klass A levercirros behandlade mellan

1999–2005 vid Karolinska Universitetssjukhuset. Vi fann att endast 13% av genotyp 1-patienterna uppnådde SVR och generellt var andelen patienter som uppnådde SVR betydligt lägre än de siffror som rapporterats i randomiserade kontrollerade studier. Hos 46% fick behandlingen avbrytas i förtid där orsaken hos majoriteten var brist på virologisk respons (tabell 1).

## Delstudie III

I denna multicenter-studie utvärderade vi hur uppnådd SVR efter kombinationsbehandling påverkar risken att utveckla HCC, leverkomplikationer och död. Sammanlagt 351 svenska HCV-infekterade patienter med Child Pugh klass A cirros från 6 olika sjukhus följdes prospektivt i medel 5,3 år, upptill 8,6 år. Riskerna för HCC, leverkomplikation och död var markant reducerade hos patienter som hade uppnått SVR. Incidensen för HCC beräknades till 1,0% hos SVR-patienter jämfört med 1,9% hos patienter utan SVR (tabell 2).

## Delstudie IV

I den fjärde studien undersökte vi om det finns en association mellan NS3-detektion, T cell protein tyrosine phosphatase (TCPTP) klyvning och kliniska parametrar hos patienter med kronisk HCV-infektion. Vi etablerade en ny metod att detektera NS3 genom Immunoprecipitation- och Western blot-metoder. Leverbiopsier från 69 patienter med kronisk HCV-infektion analyserades. NS3 kunde detekteras hos 44,9% av dessa. Vi fann ett omvänt förhållande mellan NS3- och TCPTP-nivåer. Detektion av NS3 var inte associerat med några kliniska parametrar.

## Konklusion

Sammanfattningsvis visade vi att det finns ett omvänt samband mellan NS3- och TCPTP-nivåer hos kroniskt infekterade HCV-patienter, vilket tillsammans med tidigare data stödjer att NS3:s klyvning av

TCPTP är en mekanism för HCV att etablera en kronisk infektion. Vidare fann vi att andelen HCV-infekterade cirrotiker som uppnår SVR efter behandling i en klinisk verklighet är lägre än de siffror som anges i randomiserade kontrollerade studier. Detta kan återspegla att patienter med sämre förutsättningar att klara behandlingen ofta utesluts i dessa studier. Vi visade även att risken för HCC, leverkomplikationer och dödlighet minskade signifikant hos patienter som hade uppnått SVR, men den kvarstående risken på 1% per år att utveckla HCC hos denna grupp motiverar fortsatt surveillance. Slutligen konstaterade vi att kontrastförstärkt ultraljud ökar den diagnostiska säkerheten hos HCV-infekterade cirrotiker, men ytterligare studier behövs för att evaluera rutinmässig användning av kontrast i surveillanceprogram.

## Delarbeten:

- I. Nogol Rahbin, Anna-Karin Siösteen, Anders Elvin, Lennart Blomqvist, Karin Hagen, Rolf Hultcrantz, Soo Aleman. Detection and characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasonography in patients with hepatitis C-induced liver cirrhosis. *Acta Radiologica*, 2008, 49, 251-257.
- II. Eliya Syed, Nogol Rahbin, Ola Weiland, Tony Carlsson, Antti Oksanen, Markus Birk, Loa Davidsdottir, Karin Hagen, Rolf Hultcrantz, Soo Aleman. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2008, 43, 1378-1386.
- III. Soo Aleman, Nogol Rahbin, Loa Davidsdottir, Ola Weiland, Nina Rose, Hans Verbaan, Per Stål, Tony Carlsson, Hans Norrgren, Anders Ekbohm, Fredrik Granath, Rolf Hultcrantz. Long-term impact of treatment induced sustained virological response in 351 Swedish patients with hepatitis C cirrhosis. Manuscript.
- IV. Nogol Rahbin, Lars Frelin, Soo Aleman, Rolf Hultcrantz, Matti Sällberg, Erwin Daniel Brenndörfer. Non-structural 3 protein expression is associated with T cell protein tyrosine phosphatase and viral RNA levels in chronic hepatitis C patients. Submitted for publication.