

Levercirrose og leverfibrose er potentielt reversible

Troels Hansen & Erik Christensen

STATUSARTIKEL

Medicinsk Gastroenterologisk Sektion, Abdominalcenter K, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V06150527

Traditionelt er leverfibrose og cirrose blevet betragtet som irreversible sygdomsprocesser, hvor levertransplantation er den eneste kurative behandling [1]. Dette er ikke altid tilfældet, idet fibrotisk levervæv hos mennesker med kronisk leversygdom i nogle tilfælde kan normaliseres, hvis årsagen til fibrosen kan svækkes eller elimineres. De bagvedliggende processer i fibroseringen og dens reversibilitet er blevet nærmere karakteriseret i såvel dyreforsøg som kliniske studier, og der er håb om, at der i fremtiden kan udvikles lægemidler, som hæmmer fibrosering og cirroseudvikling, således at fibrosen bliver mindre udtalt og får mulighed for at ophøre.

ÅRSAGER TIL LEVERFIBROSE OG LEVERCIRROSE

Leverfibrose og levercirrose er resultatet af forskellige, længerevarende patogene påvirkninger af levervævet. Cirrose kan medføre forhøjet portaltryk, leversvigt og hepatocellulært karcinom. I industrialiserede lande er alkoholisk leversygdom hovedårsagen til leverfibrose og levercirrose, mens det for udviklingslandene hovedsageligt drejer sig om kronisk hepatitis B og C. Andre, mindre hyppige, årsager er nonalkoholisk fedtleversygdom, primær biliær cirrose, primær skleroserende kolangitis, autoimmun hepatitis, arvelig hæmokromatose og en række sjældnere sygdomme.

FIBROGENESE

Dannelsen af fibrotisk arvæv og ophævelsen af den normale leverarkitektur er uafhængigt af den bagvedliggende årsag central i den patologiske proces, der fører til cirrose. Fibroseringen og den resulterende cirrose udgør et kontinuum, som ultimativt kan føre til hepa-

tisk dekompenisering [2]. De patofysiologiske stadier i den fibrotiske proces er i de senere år blevet klarlagt. I **Tabel 1** vises skematisk de elementer, der menes at indgå [3-5].

Et vigtigt trin er således aktiveringen af den hepatiske stellate celle (HSC) til aktiveret HSC (aHSC). Denne celle stimuleres yderligere af den øgede stivhed i den ekstracellulære matrix (ECM), som den danner, og af kontakten til det omkringliggende kollagen type 1, og der bliver således tale om en selvforstærkende fibrosering af vævet. Det immunologiske respons på den toksiske påvirkning, som stimulerer aktiveringen af HSC til aHSC, synes primært at være drevet af profibrotiske makrofager, men andre celler bidrager også til aktiveringen og dermed den fibrotiske proces [6].

Mens man i tidligere modeller foreslog, at vejen til aktivering af fibroseringsprocessen var den samme, uanset hvilken bagvedliggende sygdom der var tale om, står det nu klart, at der sandsynligvis findes sygdomsspecifikke veje til aktivering af HSC og dannelse af ECM, og at ikke alle processer nødvendigvis aktiveres samtidig [1, 5, 6]. Afhængigt af hvor det patogene respons starter, kan også portale fibroblaster og hepatocytter igangsætte dannelsen af ECM.

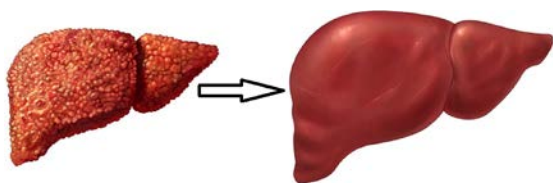
Når processen når til dannelsen af krydsbindinger mellem kollagen og aflejring af elastin, besværliggøres nedbrydning af fibrosen yderligere, og der kan her være tale om et *point of no return* i sygdomsprogressionen [4], hvor fibrosen er så tæt og stærk, at det ikke længere er muligt at nedbryde det patologiske bindevæv i tilstrækkelig grad og genoprette en normal leverarkitektur.

REVERTERING AF LEVERFIBROSE OG LEVERCIRROSE

De nye undersøgelser viser, at fibrosedannelsen – trods de selvforstærkende processer – potentielt er reversibel. Der er kasuistiske meddelelser om spontan regression og normalisering af fibrotisk levervæv hos mennesker, og man har også i større kohortebaserede undersøgelser påvist fibrøs resolution ved remission af kronisk hepatitis B-virus (HBV)- og hepatitis C-virus (HCV)-infektion, ligesom det er påvist at være tilfældet ved andre årsager til fibrose [3]. I dyremodeller med kemisk/biliær fibroseinduktion efterfulgt af ophør af toksisk påvirkning sker resolution af fibrøst levervæv til nær normal leverarkitektur i løbet af få uger [7]. Kom-

FAKTABOKS

- ▶ I modsætning til den gængse opfattelse viser nyere undersøgelser, at leverfibrose og levercirrose er potentielt reversible.
- ▶ De stellate celler i leveren spiller en vigtig rolle for både dannelse og fjernelse af fibrosen ved cirrose. Portale fibroblaster og hepatocytter medvirker også.
- ▶ Hvis den eller de faktorer, der har været årsag til cirrosen (f.eks. alkohol eller virus ved kronisk hepatitis B og C), kan elimineres, vil fibrosen og cirrosen kunne svinde.
- ▶ Der er indtil nu ikke fundet medikamenter, der specifikt kan fjerne eller mindske fibrosen i leveren.



Fibrose og cirrose i leveren kan i mange tilfælde normaliseres ved ophør med hepatotoksisk påvirkning. Der forskes i lægemidler, der kan hjælpe processen på vej.

ponenterne i den fibrolytiske proces er nu nærmere belyst, og fremgår af **Tabel 2**.

Centralt i fibrolysen er således komplet ophør med de faktorer, som initierer fibrosering, samtidig med at der på cellulært niveau sker apoptose og inaktivering af aHSC. Dermed aftager dannelsen af ECM, hvorved den selvstimulerende virkning af ECM på aHSC bortfalder, og fibroseringsprocessen bremses. Samtidig falder aktiveringen af *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP), som er opregulerede i aHSC, hvorved netto-virkningen af *matrix metalloproteinases* (MMP) stiger. Dette medfører en øget nedbrydning af fibrøst væv, hvorved fibroseringen i leveren går mod normalisering. Ligesom makrofager og andre celler har en fibrose-fremkaldende rolle i forbindelse med aktiveringen af HSC, har de en rolle i nedbrydningen af det fibrøse væv. De præcise mekanismer er stadig uklare [3], men der synes at være tale om subtyper af makrofager, som via forskellige cytokinrespons, dannelse af MMP m.m. kan påvirke processen i enten profibrotisk eller profibrolytisk retning [5]. Fibrogenese og fibrolyse foregår sideløbende, men aktiveringsgraden af MMP er afgørende for, om der sker en nettodannelse eller nettonedbrydning af ECM.

MULIGE TERAPEUTISKE ANGREBSPUNKTER

De terapeutiske muligheder for ændring af sygdomsprocessen fra fibrogenese til fibrolyse og normalisering er endnu begrænsede. Oplagt er det at minimere og om muligt fjerne den udløsende årsag, hvilket i opgørelser har vist varierende effekt afhængigt af sygdomsbaggrunden for fibrose [8, 9]. Det er påvist, at serokonversion af HBV kan føre til ikke alene bremsning af sygdomsprocessen, men også til revertering af processen og forbedring af prognosen. Komplet alkoholabstinens ved alkoholisk levercirrose medfører hos nogle regression af cirrosen, men resultaterne er mindre lovende. I en opgørelse fra 2012 [8] fandt man ingen studier, som tydede på en klar effekt på fibrosedannelsen ved behandling af nonalkoholisk fedtleversygdom. Senere opgørelser indikerer dog, at der kan være nogen effekt af bariatrisk kirurgi [5]. Kasuistisk er der set komplet normaliseret leverhistologi hos patienter, der havde cirrose på grund af autoimmun hepatitis og blev behandlet med glukokortikoid. Jerndepløring ved hereditær

hæmokromatose medførte i et studie regression af fibrosen hos halvdelen af patienterne [10]. I **Tabel 3** resumeres den kliniske evidens for revertering af leverfibrose og levercirrose ved alkoholisk cirrose samt kronisk HBV- og kronisk HCV-infektion. Ved alle tre tilstande er der evidens for, at overlevelsen forbedres, og fibrosegraden og cirrosekomplikationerne aftager, hvis den ætiologiske faktor – alkoholmisbrug respektive HBV- og HCV-infektion – kan behandles effektivt [11-18].

PERSPEKTIVER FOR MULIG SPECIFIK MEDIKAMENTEL OPLØSNING AF BINDEVÆVET I LEVEREN (FIBROLYSE)

Det er endnu ikke lykkedes at identificere et specifikt antifibrotisk lægemiddel. Et stort antal forskellige angrebepunkter er mulige [8], og der forskes i lægemidler, der dels kan hæmme den fibrotiske proces, dels aktivere den fibrolytiske proces. En oversigt kan ses i **Tabel 4**. Mange af de profibrogene mediatorer og opregulerede ECM-komponenter, som ses ved fibrotisk le-

TABEL 1

Patofysiologiske stadier i fibrogenesen i leveren.

Længerevarende toksisk påvirkning
Kronisk inflammation, aktivering af makrofager, monocytter med flere
Cytokinmedieret aktivering af HSC (også kaldet hepatiske myofibroblaster) og nedregulering af antifibrotiske <i>pathways</i>
Proliferation af aHSC
Dannelse af ECM
Øget immunrespons og oxidativt stress
Krydsbinding af kollagen type 1, indlejring af elastin
Angiogenese

aHSC = aktiverede HSC; ECM = ekstracellulær matrix; HSC = hepatiske stellate celler.

TABEL 2

Patofysiologiske komponenter i fibrolysen i leveren (ikkeprioriteret rækkefølge).

Ophørt fibroseinducerende påvirkning
Stimulering af aHSC-apoptosesignalveje (Fas, TNFR-1-receptor, caspase 8 og 3, p53, Bax, caspase 9, Bcl-2)
Stimulering af aHSC-inaktiverende signalveje
Øget antal profibrolytiske makrofager
Fald i antal aHSC pga. apoptose og inaktivering til hvilestadie
Ophørt dannelse af fibrøst arvæv
Nedsat aktivitet af TIMP
Øget aktivitet af MMP

aHSC = aktiverede hepatiske stellate celler; MMP = *matrix metalloproteinases*; TIMP = *tissue inhibitor of metalloproteinases*; TNFR = tumornekrosefaktorreceptor.

TABEL 3

Klinisk evidens for revertering af leverfibrose og cirrose ved alkoholisk cirrose, kronisk hepatitis B og kronisk hepatitis C.

	Effekt af alkoholabstinens: AC	Effekt af virussuppression	
		HBV-infektion	HCV-infektion
Overlevelse	Forlænges signifikant [11, 12]	Forlænges signifikant [14]	Forlænges signifikant [16]
Fibrosegrad	Mindskes signifikant bedømt ved »transient elastografi« [13]	Mindskes signifikant i leverbiopsier og ved »transient elastografi« [15]	Mindskes signifikant i leverbiopsier og ved »transient elastografi« [15, 17]
Cirrosekomplikationer	Reblødning fra øsofagusvaricer reduceres signifikant [11]	Reducerer signifikant udvikling af HCC [14]	Reducerer signifikant hepatisk dekompenisering og udvikling af HCC [16] samt reducerer portaltrykket [18]

AC = alkoholisk cirrose; HBV = hepatitis B-virus; HCC = hepatocellulært karcinom; HCV = hepatitis C-virus.

versygdning, er ikke specifikke for leveren, og det er således vanskeligt at udvikle organspecifikke lægemidler mod leverfibrose.

KONKLUSION

Den fremherskende opfattelse i lægeverdenen har i mange år været, at levercirrose var det irreversible slutstadium af de fleste kroniske leversygdomme. Nyere undersøgelser har imidlertid vist, at levercirrose ved flere ætiologiske forskellige sygdomme er potentielt reversibel, hvis den eller de faktorer, som har fremkaldt cirrosen, kan elimineres eller svækkes. At være klar over denne potentielle reversibilitet er vigtigt for at vurdere prognosen og fastlægge den bedste strategi for behandlingen. Den potentielle reversibilitet styrker behandlingsmålet om at eliminere de ætiologiske eller patogenetiske faktorer, såsom at eliminere alkoholindtagelse ved alkoholisk cirrose, bekæmpe virus ved kronisk

HBV- og HCV-infektion og fjerne jern ved hæmokromatose som nogle vigtige eksempler. Idet vejene til aktivering af den fibrotiske proces synes at være forskellige, afhængigt af ætiologien, er det ikke fastlagt, at elimination af den udløsende faktor altid vil have positiv effekt i forhold til at bremse fibrogenesen. Graden af fibrosering og herunder graden af krydsbinding af kollagen i ECM har også stor betydning, og der kan være tale om et *point of no return*. Betydningen af aftagende fibrose for hårde kliniske endemål er ikke fuldstændigt fastlagt, men der er evidens for aftagende komplikationsfrekvens i takt med aftagende fibrosegrad ved eliminering af alkohol, HBV og HCV. Der er igangsat mange undersøgelser for at finde lægemidler, som specifikt kan stimulere fibrolyse og/eller opløse fibrose – indtil nu uden positivt resultat.

KORRESPONDANCE: Troels Hansen. E-mail: troels.hansen@outlook.com

ANTAGET: 9. september 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. november 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Troels Hansen & Erik Christensen:

Cirrhosis and liver fibrosis are potentially reversible
Ugeskr Læger 2015;177:V06150527

Cirrhosis is the end result of most chronic liver diseases. Contrary to the general view of liver fibrosis and cirrhosis being irreversible, recent findings have revealed that liver fibrosis can decrease if the cause(s) for the fibrosis formation can be weakened or eliminated. Thus, liver fibrosis and cirrhosis are potentially reversible. This paper reviews current evidence of reversibility in cirrhosis of varying aetiology and the consequence for therapeutic strategies.

LITTERATUR

1. Seki E, Brenner D. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:512-8.
2. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J et al. Now there are many (stages) where there before was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
3. Ramachandran P, Iredale J. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *Q J Med* 2012;105:813-7.
4. Liu X, Xu J, Brenner D et al. Reversibility of liver fibrosis and inactivation of fibrogenic myofibroblasts. *Curr Pathobiol Rep* 2013;1:209-14.

TABEL 4

Potentielle antifibrotiske og profibrolytiske angrebepunkter med eksempler.

Angrebepunkt	Eksempler
Antiinflammatoriske (hepatoprotektive)	E-vitamin Emricasan, sulfasalazin, rekombinant ghrelin Hæmmere af RAS (ACE-hæmmere, AT-2-antagonister)
Hæmning af processen: HSC → aHSC	Lipogenesehæmning TLR-4-hæmmere TGF-β1-hæmmere Cannabinoidreceptorhæmmere
Stimulering af apoptose og inaktivering aHSC	Stimulering af PPAR-γ Genetisk opregulering af dødsreceptor-pathways
Hæmning af ECM-dannelse	LOXL-1-antistoffer, hæmning af kollagenkrydsbinding <i>Anti-connective tissue growth factor</i>
Øget fibrolyse	Stamcelleterapi med øget MMP-9-ekspression

ACE = angiotensinconverterende enzym; aHSC = aktiverede HSC; AT = angiotensin; ECM = ekstracellulær matrix; HSC = hepatiske stellate celler; LOXL = lysyloxidasehomolog; MMP = *matrix metalloproteinase*; PPAR = peroxisomproliferatoraktiveret receptor; RAS = renin-angiotensin-systemet; TGF = *transforming growth factor*; TLR = *toll-like* receptor.

5. Lee Y, Wallace M, Friedman S. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015;64:830-41.
6. Iwaisako K, Jiang C, Zhang M et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E3297-305.
7. Iredale J, Benyon R, Pickering J et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998;102:538-49.
8. Sohrabpour A, Mhamadnejad M, Malekzadeh R. The reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:824-32.
9. Brenner D. Reversibility of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9:737-9.
10. Fallz L, Guillygomarch A, Perrin M et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472-7.
11. Muntaner L, Altamirano J, Augustin S et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int* 2010;30:1123-30.
12. Xie Y, Feng B, Gao Y et al. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 2014;44:436-49.
13. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013;19:516-22.
14. Lin S, Sheen I, Chien R et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
15. Manne V, Akhtar E, Saab S. Cirrhosis regression in patients with viral hepatitis B and C: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e76-e84.
16. Singal A, Volk M, Jensen D et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-8.
17. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:30-6.
18. Roberts S, Gordon A, McLean C et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:932-7.