

# Er skrumpelever en reversibel tilstand?

## LEDER

Aleksander Krag

Ugeskr Læger  
2016;178:V67479

I dette nummer af Ugeskrift for Læger, side 742, gennemgår *Hansen & Christensen* data, som støtter, at leverfibrose og cirrose er reversible tilstande. Fibrøst væv er dynamisk og sæde for konstant remodelering. Det åbner en sprække til en helt ny verden, hvor fibrose og cirrose kan behandles. Fibrose er kendetegnet ved akkumulering af ekstracellulære matrixproteiner, en supramolekylær struktur, der består af fibrøse og ikke-fibrøse makromolekyler, såsom kollagener, elastin, lamininer og fibronektin samt proteoglykaner og andre glykoproteiner [1]. Når fibrosen afsnører eller omskæder øer af levervæv, og der opstår regenerationsnoduli, kaldes det cirrose. Progression fra fibrose til cirrose og portal hypertension er en afgørende prædiktør for morbiditet og mortalitet, og interventioner, som kan stoppe eller revertere denne proces, har længe stået højt på lægers og lægemiddeludvikleres ønskeliste. Leverfibrose skal betragtes som et kontinuum fra diskrete forandringer uden effekt på leverfunktionen og uden kliniske symptomer over stadier med tiltagende organpåvirkning og portal hypertension til komplikationer, såsom ascites, øsofagusvaricer og hepatisk encefalopati, som er forbundet med en høj mortalitet.

Klinisk er det velkendt, at leverfunktionen bedres, hvis man eliminerer eller begrænser den ætiologiske faktor; f.eks. ophør med alkoholindtag, vægttab ved fedtleverbetændelse og antivirale lægemidler mod de virale hepatitisser. Gennem årene har der været meddelelser, som indikerede, at cirrose var reversibel. Men dokumentationen, som overbeviste fagområdet, kom i 2013. *Marcellin et al* rapporterede i *The Lancet*, at af 96 patienter, som havde cirrose i starten af et 48-ugers tenofovirdisoproxilstudie, havde 71 ikke cirrose ved en fornyet leverbiopsi fem år senere [2]. I alt 70 af disse havde et fald i fibrosescoren Ishak på 2 eller mere, resultatet kan således ikke tilskrives *sampling error*.

Leverfibrose er en langsom sygdom, som udvikler sig over årtier med varierende progressionshastighed. Kliniske studier, hvor endepunktet er leverfibrose, kræver derfor mange deltagere, lang opfølgning og gentagne leverbiopsier, da der ikke findes accepterede surrogatmarkører [3]. Men behovet og markedet er stort, lægemiddelindustrien tæller ned mod næste patentudløb, og en række lægemidler med mulige antifibrotiske effekter er under udvikling og afprøvning [4]. Inden for hepatologien er der særlig fokus på fibrose sekundært til fedtleverbetændelse, som ses ved overvægt, type 2-diabetes, alkoholoverforbrug og ofte en kombination af disse. Et eksempel er simtuzumab, som der er igangværende fase 2a- og 2b-studier med. Simtuzumab er et

monoklonalt antistof mod *lysyl oxidase-like 2* og virker ved at hæmme krydsbinding af kollagen. Et andet lægemiddel, der har antifibrotisk virkning, og man er langt i den kliniske afprøvning af, er farnesoid X-receptor-agonisten obeticholsyre [5]. Her foreligger der positive resultater fra flere fase 3-studier med patienter med ikkealkoholisk fedtleverbetændelse og primær biliær kolangitis (tidligere benævnt primær biliær cirrose). Dette lægemiddel kommer formentlig på markedet i Danmark om 1-2 år.

Det kliniske perspektiv er bedre muligheder for at eliminere den ætiologiske faktor og adgang til lægemidler, som man kan behandle fibrose og cirrose med. Men ofte vil der være recidiv af den ætiologiske faktor eller en kombination af flere, f.eks. hepatitis C og alkohol eller fedme og alkohol. Disse er særlige risikogrupper, og behandling med et antifibrotisk lægemiddel trods en eller flere igangværende ætiologiske faktorer kan være afgørende for at forhindre udvikling af cirrose med portal hypertension.

En ny æra er i sigte inden for hepatologien. Byrden fra de virale hepatitisser i lande som Danmark vil forsvinde. De nye direkte virkende antivirale lægemidler er dyre, men meget effektive, og når patenterne på behandlingerne udløber inden for en overskuelig årrække, vil de blive tilgængelige for alle. Fokus bliver på at forebygge og behandle fibrose og cirrose ved fedtlever, alkoholoverforbrug og kolestatisk leversygdomme.

## LITTERATUR

1. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015;372:1138-49.
2. Marcellin P, Gane E, Buti M et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-75.
3. Karsdal MA, Krarup H, Sand JM et al. Review article: the efficacy of biomarkers in chronic fibroproliferative diseases – early diagnosis and prognosis, with liver fibrosis as an exemplar. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:233-49.
4. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013;123:1887-901.
5. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alkoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65.

## KORRESPONDANCE:

Aleksander Krag,  
Afdeling for Mave-tarm-  
og Leversygdomme,  
Odense Universitets-  
hospital.

E-mail:  
aleksander.krag@rsyd.dk

## INTERESSEKONFLIKTER:

Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk