

A direkt-ható antivirális kezelés májfibrózisra és portális hemodinamikára kifejtett hatásainak vizsgálata noninvazív vizsgálmódszerekkel májtranszplantált páciensek körében

Doktori tézisek

**Dr. Korda Dávid Ádám**

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Doros Attila, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Hagymási Krisztina, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Végh Eszter, Ph.D., klinikai szakorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Karlinger Kinga, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Rudas Gábor, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Gervain Judit, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest  
2020

# I. Bevezetés

A krónikus hepatitisz C vírus (HCV) fertőzés a májtranszplantáció egyik leggyakoribb indikációja a nyugati országokban. A beültetett máj fertőződése általános jelenség a transzplantációt megelőzően fennálló virémia esetén. Míg a visszatérő infekció diagnózisa a virális ribonukleinsav (RNS) kimutatásán alapul a szérumban és/vagy a májgraftban, addig a májbetegség kiújulása szövettani igazolást igényel. HCV rekurrencia esetén a májkárosodás gyorsabb ütemű, mint nem transzplantált vírusfertőzött személyekben, elsősorban az alkalmazott immunszuppresszív kezelés miatt. Megfelelő kezelés hiányában 5 év alatt a betegek 25%-ában allograft cirrózis alakul ki, illetve a kórkép mortalitása is kifejezetten magas.

A direkt-ható antivirális ágensek (DAA-k) megjelenése áttörést jelentett a HCV fertőzés kezelésében, 90% feletti tartós virológiai válaszarány (SVR) vált elérhetővé mind nem transzplantált, mind HCV rekurrenciában szenvedő páciensek kezelése esetén. A májfibrózis mértéke és a portális nyomásviszonyok nagyban befolyásolják a májgraft élettartamát és a páciensek hosszútávú túlélését, ezért vizsgálatuk kiemelt jelentőségű az antivirális kezelést követően. A sikeres antivirális terápia májfibrózisra kifejtett hatása intenzív kutatás tárgyát képezte az elmúlt években. Ezzel szemben a kezelést követően esetlegesen kialakuló portális hemodinamikai változásokról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. A fibrózis mértékének meghatározásának goldstandard módszere a szövettani vizsgálat, míg a portális nyomás katéteres úton mérhető. Mind a biopsziás mintavétel, mind a direkt katéteres nyomásmérés megterhelő a páciensek számára, potenciálisan súlyos szövődményekkel járhat. A biopsziás mintavétel legelterjedtebb noninvazív alternatívái az elasztográfiás vizsgálatok és a májfibrózis szérumbiomarkerei. A direkt katéteres nyomásmérés a máj és a lép elasztográfiás vizsgálatával, a léptérfogat meghatározásával, Doppler ultrahang mérésekkel, valamint szérumbiomarkerekkel helyettesíthető. A májfibrózis és a portális nyomásviszonyok változása mellett a hepatocelluláris karcinóma (HCC) esetleges kialakulása vagy kiújulása is nagyban befolyásolja a páciensek életkilátásait. A DAA kezelés hatása a HCC rizikóra jelenleg is vitatott téma a tudományos közéletben.

## II. Célkitűzések

Vizsgálatunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Milyen hatékonysággal alkalmazhatók a DAA ágensek a HCV rekurrencia kezelésében?
2. Milyen hatással van az antivirális kezelés a májfibrózis és a szteatózis vizsgált noninvazív markereire?
3. Milyen hatással van az antivirális kezelés a portális hipertónia vizsgált noninvazív markereire?
4. Hogyan befolyásolja az antivirális kezelés a HCC rekurrencia és a de novo HCC kialakulási kockázatát?

## III. Módszerek

### III.1 Vizsgált páciensek

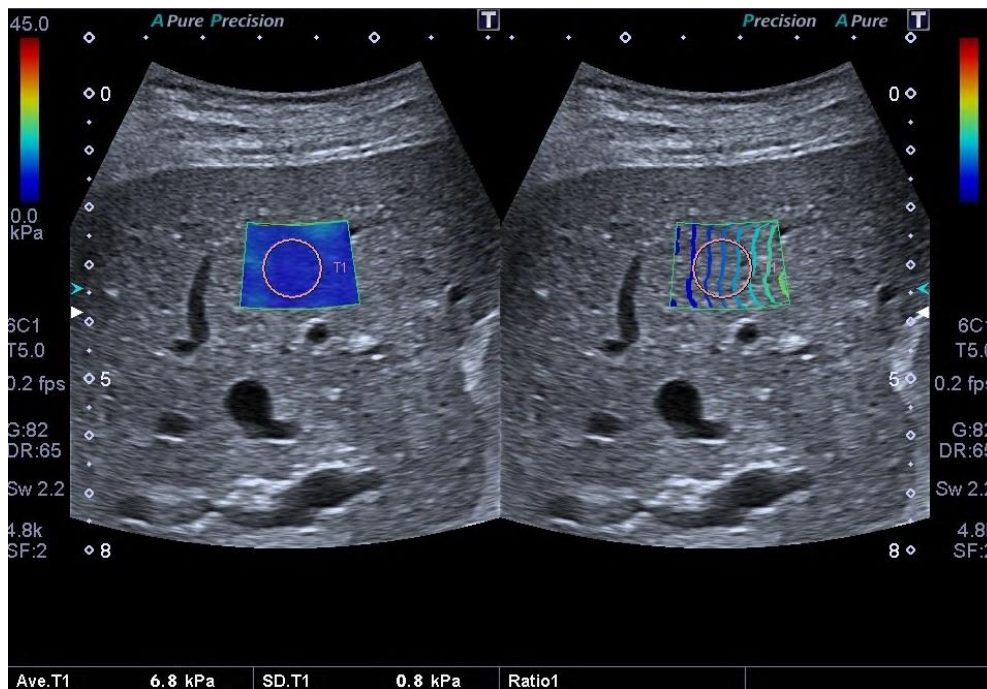
A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának 38 májtranszplantált, HCV rekurrencia miatt DAA kezelésben részesülő betegét vontuk be vizsgálatunkba. Egy páciens epeúti anastomosis stenosis jelentkezése miatt kizártunk a vizsgálatból. Az alkalmazott terápiás protokoll a következő volt: 24 hetes per os paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirin kezelés. Hasi ultrahang, hasi CT, laboratóriumi és elasztográfiás vizsgálatok készültek három időpontban: az antivirális kezelés megkezdése előtti napon (Baseline), annak befejezésekor (EOT) és 6 hónappal a terápia befejezését követően (SVR 24). A virológiai választ az EOT és az SVR 24 időpontjában végzett kvantitatív HCV RNS PCR vizsgálat alapján határoztuk meg (Készülék: COBAS Taqman 48, Roche). A vizsgálatba bevont páciensek klinikai adatait az 1. táblázat tartalmazza. A vizsgálati protokollt a magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta.

#### 1. táblázat: A vizsgált páciensek klinikai adatai

<b>Életkor</b>	60,8±4,5 év
<b>Nem</b>	férfi/nő: 24/14
<b>Transzplantáció-Baseline közti idő</b>	4,9±4,5 év
<b>A transzplantáció indikációja</b>	HCV cirrózis: 28 páciens HCV cirrózis és HCC: 9 páciens HCV és HBV koinfekció: 1 páciens
<b>Interferonos kezelési előzmény</b>	Nem kezelt: 19 páciens Non-responder: 16 páciens Relapser: 3 páciens
<b>HCV genotípus</b>	1a: 2 páciens 1b: 34 páciens 1-es, szubtípus nem meghatározható: 2 páciens
<b>Child-Pugh score</b>	Child A: 35 páciens Child B: 3 páciens

### III.2 Kétdimenziós nyíráshullám elasztográfiás (2D SWE) vizsgálatok

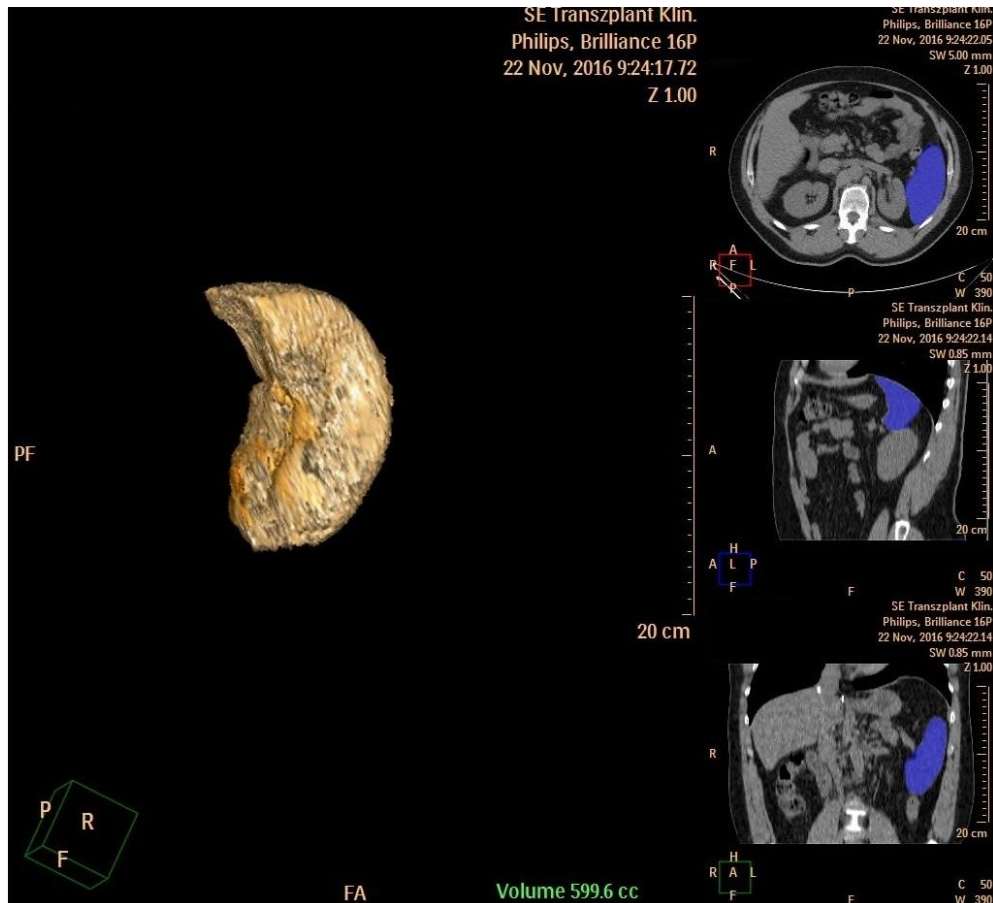
A 2D SWE vizsgálatokat Toshiba Aplio 500 ultrahangkészülékkel (Toshiba Medical Systems, Japán) végeztük. A vizsgálatok éhgyomorra történtek hanyatt fekvő pozícióban, konvex vizsgálófej használatával, jobb oldali intercostalis nézetből. A mintavételi boxot a máj jobb lebenyében helyeztük el, a szoftver automatikusan kiszámolta a májszövet keménységét kiloPascal (kPa) mértékegységben (1. ábra). Minden esetben 10 mérést végeztünk, ezek medián értékeit használtuk fel a statisztikai elemzéshez.



**1. ábra:** A máj 2D SWE vizsgálatának képe. A trapéz alakú mintavételi box a máj felszínére párhuzamosan, attól kb. 1 cm távolságra lett elhelyezve egy nagyobb kaliberű erek től mentes területen. A kép bal oldalán a sebességtérkép, jobb oldalán az úgynevezett propagációs térkép látható. A mintavételi boxon belül egy kb. 1 cm átmérőjű, kör alakú ROI-t helyeztünk el. (A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának képanyaga.)

### III.3 CT-volumetriás mérések

Natív hasi CT felvételt készítettünk Philips Brilliance 16 CT Scanner készülékkel (Philips Medical Systems, Hollandia) a felhasi régióról. A lép térfogatát (cm<sup>3</sup>) CT-volumetriás módszerrel határoztuk meg (2. ábra).

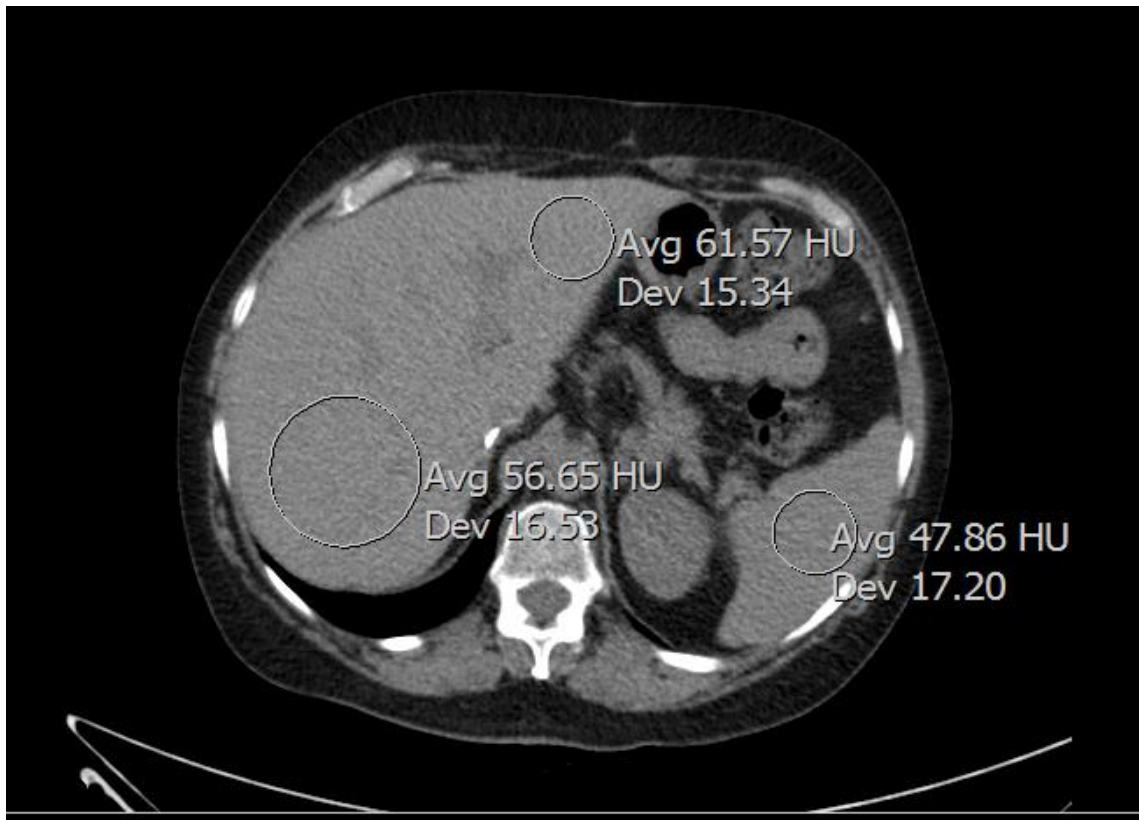


**2. ábra: A lép CT-volumetriás módszerrel történő térfogatmérése. (A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának képanyaga.)**

A lép kontúrozását manuálisan, axiális síkú szeleteken végeztük, a szeletvastagság 5 mm volt. Ezután a használt szoftver (Extended Brilliance Workspace) automatikusan kiszámolta a lép térfogatát.

### III.4 Denzitásmérések a natív CT sorozatokon

Az elkészült natív hasi CT szeleteken legalább 2 cm átmérőjű, kör alakú ROI-kat helyeztünk el a máj jobb lebenyében, bal lebenyében, valamint a lépben (3. ábra). Regisztráltuk a kijelölt területek denzitás értékeit Hounsfield Unit (HU) mértékegységben. A máj natív CT denzitását a két lebenyben mért denzitás átlagaként határoztuk meg. Kiszámítottuk a máj és a lép denzitásainak hányadosát (L/S hányados).



**3. ábra: Denzitásmérések** (A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának képanyaga.)

### **III.5 Célzott hasi ultrahangvizsgálat**

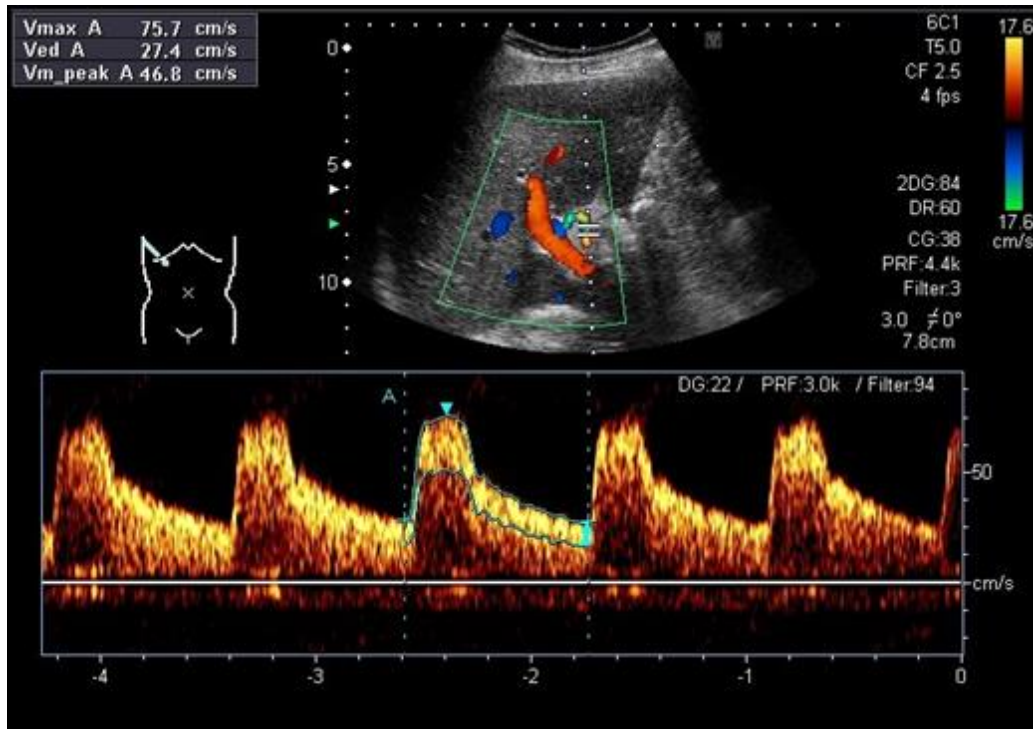
A máj és az eperendszer célzott ultrahangvizsgálatát Toshiba Xario 50 ultrahangkészülékkel (Toshiba Medical Systems, Japán) végeztük konvex vizsgálófejjel (1-5 MHz). A vizsgálatok éhgyomorra, mély belegzésben, hanyatt fekvő, majd bal oldalfekvő pozícióban történtek. A máj állományát subcostalis nézetből két irányból, valamint intercostalis nézetből is áttekintettük. A vizsgálat célja körülírt eltérések detektálása volt. A májparenchyma áttekintését követően megvizsgáltuk az intra- és extrahepatikus epeutak állapotát, hogy kizárjuk epeúttágulat jelenlétét. Az esetleges szabad hasi folyadék jelenlétét öt ponton vizsgáltuk: a máj körül, a lép körül, mindkét oldali paracolicus térben és a kismedencében. A szabad hasi folyadék mennyiségét (kis / közepes / nagy mennyiségű) szubjektív módon ítéltük meg.

### **III.6 Ultrahang és Doppler ultrahang mérések**

B-módú és Color Doppler ultrahangvizsgálatokat végeztünk Toshiba Xario 50 ultrahangkészülékkel (Toshiba Medical Systems, Japán). A vizsgálatok a reggeli órákban, éhgyomorra történtek, hanyatt fekvő pozícióban, konvex vizsgálófej (1-5 MHz) használatával. A máj ereit jobb, a lép ereit bal oldali intercostalis nézetből vizsgáltuk. A vena portae átmérőjét és áramlási sebességét a bifurcatiótól 1 cm-re proximálisan mértük. Az átlagos portális áramlási sebességet az irodalomban meghatározott képlet alapján a maximális áramlási sebesség és a 0,57-os koefficiens szorzatából számítottuk ki.

Color Doppler segítségével azonosítottuk a máj és a lép artériás főágait. A Doppler mintavételi kaput a hílusi szakaszon, az artériák lumenében helyeztük el. Regisztráltuk az arteria hepatica communis (4. ábra) és az arteria lienalis Doppler-görbéit, megmértük a csúcssisztolés, a végdiasztolés és az átlagos áramlási sebességeket.





**4. ábra: Az arteria hepatica communis Doppler-görbájének regisztrátuma.** (Vmax A: csúcshisztolés áramlási sebesség; Ved A: végdiasztolés áramlási sebesség; Vm\_peak A: átlagos áramlási sebesség; a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának képanyaga.)

A rezisztencia indexet (RI), a pulzatilitási indexet (PI) és a congestion indexet (CI) az alábbi képletek alapján számítottuk ki:

$$RI = (\text{csúcshisztolés áramlási sebesség} - \text{végdiasztolés áramlási sebesség}) / \text{csúcshisztolés áramlási sebesség}$$

$$PI = (\text{csúcshisztolés áramlási sebesség} - \text{végdiasztolés áramlási sebesség}) / \text{átlagos áramlási sebesség}$$

$$CI = \text{a vena portae keresztmetszeti felülete} / \text{átlagos portális áramlási sebesség}$$

### **III.7 Szérum biomarkerek**

A májfibrózis szérum biomarkereit az alábbi képletek alapján számítottuk ki:

APRI (AST to platelet ratio index):  $\text{GOT [U/L] / GOT felső határa [U/L] / thrombocytaszám [10}^9\text{/L]} \times 100$ ;

FIB-4 (Fibrózis-4 score):  $(\text{életkor [évek]} \times \text{GOT [U/L]}) / (\text{thrombocytaszám [10}^9\text{/L]} \times \text{GPT [U/L]}^{1/2})$ .

A portális hipertónia vizsgált szérum biomarkerét az alábbi képlet alapján számítottuk ki:

Risk score:  $14,2 - 7,1 \times \log(10) \times (\text{thrombocytaszám [10}^9\text{/L]}) + 4,2 \times \log(10) (\text{bilirubin [mg/dL]})$ .

### **III.8 Statisztikai analízis**

A statisztikai analízishez GraphPad Prism 6 (GraphPad Inc., La Jolla, California, USA) statisztikai szoftvert használtunk. A vizsgált paraméterek változását a három vizsgálati időpontban egyfaktoros variancia analízissel teszteltük. A medián elaszticitási értékek és a májfibrózis szérum biomarkerei közti korrelációt Spearman-féle rangkorrelációs teszttel vizsgáltuk. A 0,05 alatti p értéket tekintettük szignifikánsnak.

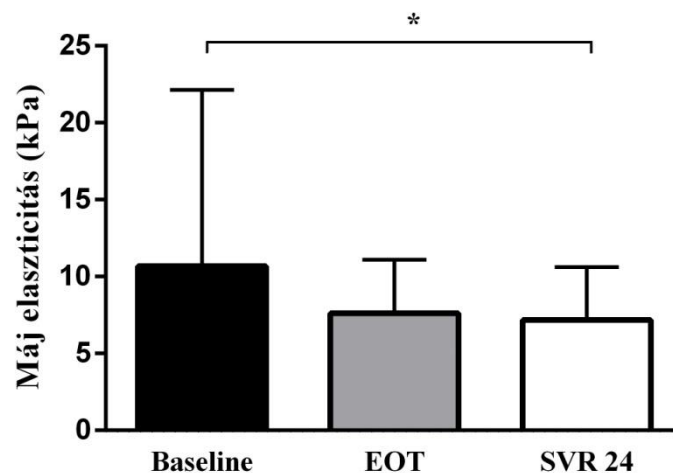
## IV. Eredmények

### IV.1 Terápiás válasz

A páciensek az antivirális kezelést jól tolerálták, súlyosabb mellékhatás nem jelentkezett, illetve terápiamegszakítás sem történt. A kezelés befejezésekor és 24 héttel a kezelés befejezését követően a HCV RNS egyik esetben sem volt kimutatható a páciensek szérumában, vagyis az SVR 24 a vizsgált betegpopulációban 100% volt.

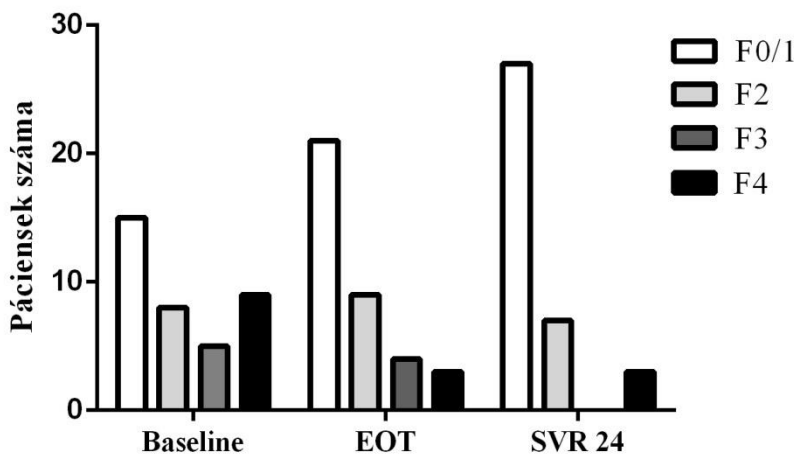
### IV.2 Elasztográfiás mérések

A máj medián elaszticitása szignifikánsan csökkent az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz képest ( $10,68 \pm 11,46$  vs.  $7,17 \pm 3,45$ ,  $p < 0,05$ ) (5. ábra).



**5. ábra: A máj medián elaszticitása a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.** A diagramon az átlag és a szórás értékeket tüntettük fel. A máj medián elaszticitása szignifikáns csökkenést mutatott az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva (\*:  $p < 0,05$ ).

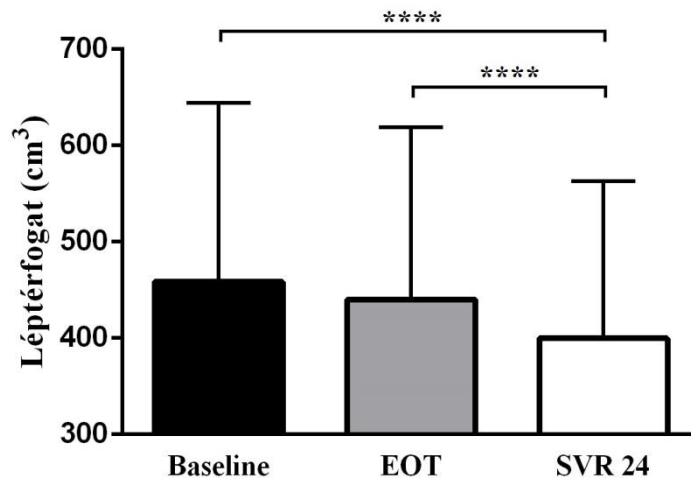
Az irodalomban meghatározott cut-off értékek alapján Baseline-kor 22/37, EOT-kor 16/37, míg az SVR 24 időpontjában 10/37 páciens esetében jelzett az elasztográfiás vizsgálat szignifikáns fibrózist (F2-4). Cirrózisa (F4 stádium) az elaszticitási értékek alapján Baseline-kor 9/37, az EOT és az SVR 24 időpontjában 3/37 páciensnek volt (6. ábra).



**6. ábra: A páciensek Metavir score szerinti megoszlása a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában a mért elaszticitási értékek alapján.**

### IV.3 CT-volumetriás mérések

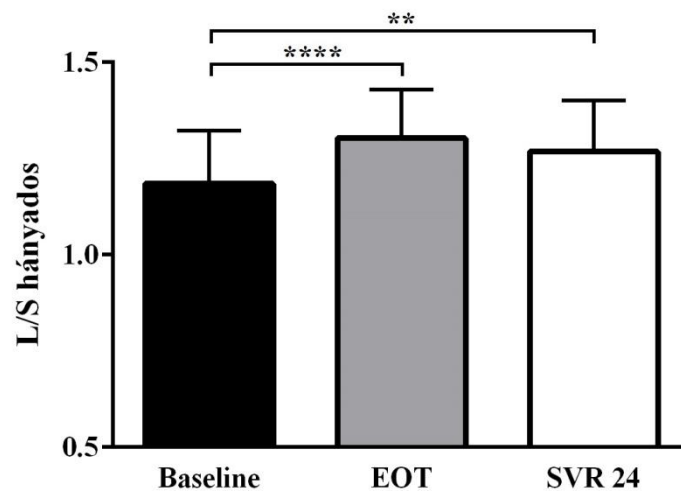
A vizsgált páciensek egyikénél gyermekkori trauma miatt splenectomia történt, így az ő esetében a léptérfogat nem volt meghatározható. A páciensek CT-volumetriás módszerrel meghatározott léptérfogata szignifikáns csökkenést mutatott az SVR 24 időpontjában mind a Baseline-hoz, mind az EOT-hez képest ( $466,3 \pm 189,0 \text{ cm}^3$  vs.  $413,5 \pm 166,9 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0,0001$ , illetve  $453,3 \pm 183,9 \text{ cm}^3$  vs.  $413,5 \pm 166,9 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0,0001$ ) (7. ábra). A léptérfogat irodalmi adatok alapján egészséges egyénekben  $107 \text{ cm}^3$  és  $314 \text{ cm}^3$  közötti. Baseline-kor a betegek 80,6%-ában (29/36), EOT-kor 77,8%-ában (28/36), az SVR 24 időpontjában pedig 69,4%-ában (25/36) volt a normál tartomány feletti a CT-volumetriás módszerrel meghatározott léptérfogat.



**7. ábra: A CT-volumetriás módszerrel meghatározott léptérfogat a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.** A diagramon az átlag és a szórás értékeket tüntettük fel. A léptérfogat szignifikáns csökkenést mutatott az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz és az EOT-hez viszonyítva (\*\*\*\*;  $p < 0,0001$ ).

#### IV.4 Denzitásmérések a natív CT sorozatokon

A gyermekkorában splenectomián átesett páciensünk esetében a lép denzitása és az L/S hányados nem volt meghatározható. A natív CT vizsgálat alapján meghatározott L/S hányados szignifikáns emelkedést mutatott mind az EOT, mind az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz képest ( $1,18 \pm 0,14$  vs.  $1,30 \pm 0,13$ ,  $p < 0,0001$ ; illetve  $1,18 \pm 0,14$  vs.  $1,27 \pm 0,13$ ,  $p < 0,01$ ) (8. ábra). Irodalmi adatok alapján az L/S hányados 1,0 alatti érték esetén jelzi zsírmáj jelenlétét. Az L/S hányados a Baseline-kor pácienseink 8,3%-ában (3/36) volt 1,0 alatti, míg az EOT és az SVR 24 időpontjában minden esetben a normál tartományban volt.



**8. ábra: L/S hányados a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.** A diagramon az átlag és a szórás értékeket tüntettük fel. Az L/S hányados szignifikáns emelkedést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva (\*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

## IV.5 Célzott hasi ultrahangvizsgálat

A máj ultrahangvizsgálata során egy esetben sem detektáltunk malignitásra gyanús eltérést egyik vizsgálati időpontban sem. Egyik páciensünknél az EOT-kor közepes fokú epeúttágulat jelent meg, ezért kizártuk vizsgálatunkból. Szabad hasi folyadék a Baseline időpontjában 4 esetben, EOT-kor és az SVR 24 időpontjában egy-egy esetben igazolódott.

## IV.6 Ultrahang és Doppler ultrahang mérések

A vizsgált ultrahang és Doppler ultrahang paraméterek értékeinek összefoglalása a 2. táblázatban található.

**2. táblázat: A vizsgált keringési paraméterek átlag- és szórásértékei a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.**

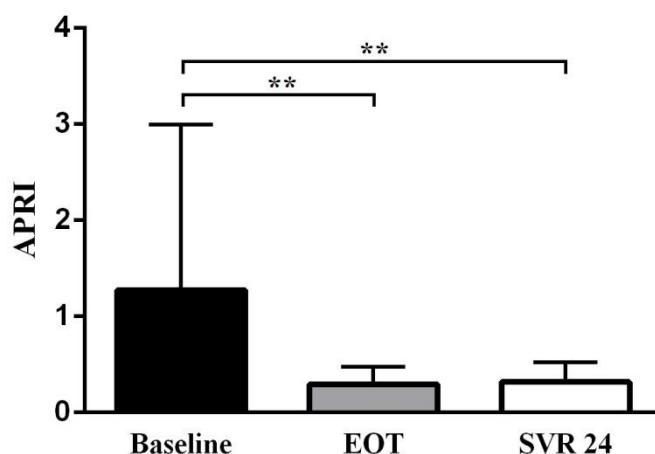
	Baseline	EOT	SVR 24
<b>átlagos portális áramlási sebesség (cm/s)</b>	18,76±7,69	18,52±8,28	15,33±6,29
<b>v. portae átmérő (cm)</b>	1,26±0,39	1,24±0,30	1,27±0,33
<b>a. hepatica RI</b>	0,72±0,09	0,75±0,07	0,73±0,08
<b>a. hepatica PI</b>	1,36±0,48	1,58±0,44	1,48±0,43
<b>a. lienalis RI</b>	0,66±0,06	0,66±0,07	0,69±0,06
<b>a. lienalis PI</b>	1,14±0,23	1,19±0,33	1,23±0,27
<b>congestion index (cm*s)</b>	0,07±0,03	0,07±0,03	0,11±0,10

Az átlagos portális áramlási sebesség szignifikáns csökkenést mutatott az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz és az EOT-hez viszonyítva (18,76±7,69 cm/s vs. 15,33±6,29 cm/s,  $p<0,001$ ; illetve 18,52±8,28 cm/s vs. 15,33±6,29 cm/s,  $p<0,05$ ). A véna portae átmérője és a congestion index érték nem mutatott szignifikáns változást. A vizsgált artériás keringési indexek közül egyedül az arteria hepatica pulzatilitási index érték változott szignifikánsan: EOT-kor átmenetileg emelkedett a Baseline-hoz képest (1,36±0,48 vs. 1,58±0,44,  $p<0,05$ ).

## IV.7 Szérum biomarkerek

### IV.7.1A májfibrózis szérum biomarkerei

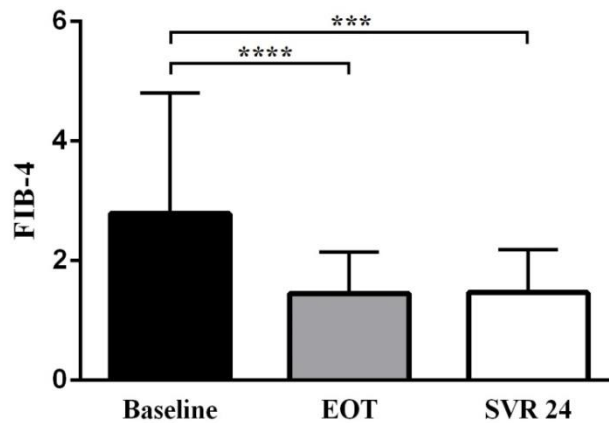
Az APRI score szignifikáns csökkenést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva ( $1,28 \pm 1,72$  vs.  $0,29 \pm 0,18$ ,  $p < 0,01$ ; illetve  $1,28 \pm 1,72$  vs.  $0,32 \pm 0,21$ ,  $p < 0,01$ ) (9. ábra). A 0,7 feletti APRI score a szignifikáns fibrózis mutatója, míg az 1,0 feletti APRI score súlyos fibrózisra, illetve cirrózisra utal. Baseline-kor a páciensek 21,6%-ának (8/37) volt 0,7-1,0 közötti, 35,1%-ának (13/37) volt 1,0 feletti az APRI értéke. EOT-kor a páciensek 5,4%-ánál (2/37), az SVR 24 időpontjában a betegek 8,1%-ánál (3/37) volt 0,7-1,0 közötti az APRI score, 1,0 feletti APRI érték egyik esetben sem volt megfigyelhető sem az EOT, sem az SVR 24 időpontjában.



**9. ábra: Az APRI score a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.** A diagramon az átlag és a szórás értékeket tüntettük fel. Az APRI score szignifikáns csökkenést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva (\*\*:  $p < 0,01$ ).

A FIB-4 index szignifikáns csökkenést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva ( $2,79 \pm 2,01$  vs.  $1,45 \pm 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ; illetve  $2,79 \pm 2,01$  vs.  $1,47 \pm 0,71$ ,  $p < 0,001$ ) (10. ábra). Irodalmi adatok alapján az 1,45 alatti FIB-4 index kizárja a súlyos fibrózist, míg 3,25-nél magasabb FIB-4 index esetén súlyos fibrózis vagy cirrózis (F3-F4) valószínű. Baseline-kor a FIB-4 index a páciensek 29,7%-ánál (11/37), EOT-kor és SVR 24-kor 2,7%-ánál (1/37) utalt súlyos fibrózisra vagy cirrózisra.

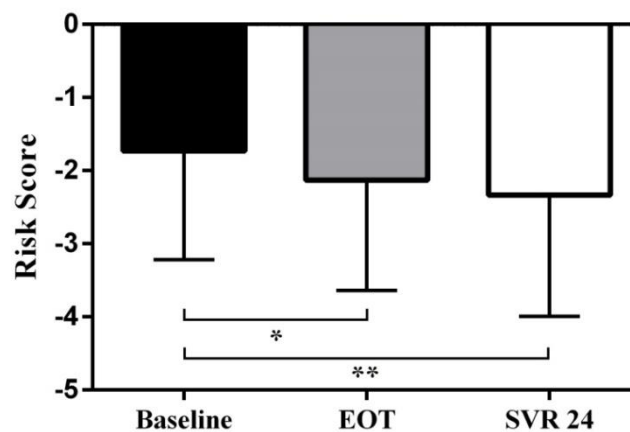




**10. ábra: A FIB-4 index a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.** A diagramon az átlag és a szórás értékeket tüntettük fel. A FIB-4 index szignifikáns csökkenést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva (\*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

#### IV.7.2A portális hipertónia szérumbiomarkere

A Risk score szignifikáns csökkenést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva ( $-1,73 \pm 1,49$  vs.  $-2,13 \pm 1,51$ ,  $p < 0,05$ ; illetve  $-1,73 \pm 1,49$  vs.  $-2,45 \pm 1,48$ ,  $p < 0,01$ ) (11. ábra). A szignifikáns portális hipertónia kimutatására a Risk score optimális cut-off értéke -1. Baseline-kor a páciensek 37,8%-ánál (14/37), EOT-kor 18,9%-ánál (7/37), az SVR 24 időpontjában 13,5%-ánál (5/37) volt a Risk score -1 feletti.



**11. ábra: A Risk score a Baseline, az EOT és az SVR 24 időpontjában.** A diagramon az átlag és a szórás értékeket tüntettük fel. A Risk score szignifikáns csökkenést mutatott az EOT és az SVR 24 időpontjában a Baseline-hoz viszonyítva (\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ).

## V. Következtetések

Vizsgálatunk alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

1. Az alkalmazott antivirális kezelés hatékony (SVR: 100%) és jól tolerálható volt a vizsgált májtranszplantált betegcsoportban.
2. A DAA kezelést követően a májfibrózis és a szteatózis noninvazív markerei szignifikáns javulást mutattak. Tudomásunk szerint munkacsoportunk elsőként számolt be a máj 2D nyíráshullám elasztográfiás módszerrel meghatározott elaszticitásának csökkenéséről HCV rekurrencia miatt DAA kezelésben részesített páciensek körében. Ugyancsak elsőként számoltunk be a máj denzitásértékeinek kedvező változásáról ugyanebben a betegcsoportban. Eredményeink alapján májtranszplantáltakban sikeres antivirális kezelés után mind a májfibrózis, mind a szteatózis mértéke csökken.
3. Az antivirális kezelést követően a portális hipertónia vizsgált noninvazív markerei közül a léptérfogat és a Risk score szignifikáns javulást mutatott, az aszcitesz előfordulási gyakorisága csökkent. A léptérfogat csökkenéséről sikeres DAA kezelést követően tudomásunk szerint más munkacsoport nem számolt be korábban. Eredményeink arra utalnak, hogy sikeres HCV eradikációt követően kedvező portális hemodinamikai változások mennek végbe, feltehetően a fibrózis regressziójának következményeként.
4. A vizsgálatunkba bevont páciensek körében HCC-re gyanús eltérés nem jelent meg a DAA kezelést követően az utánkövetési idő alatt.

## VI. Összefoglalás

Májtranszplantált páciensekben a HCV rekurrencia megfelelő antivirális kezelés hiányában rövid időn belül klinikai dekompenzációhoz és a graft elvesztéséhez vezethet. A direkt-ható antivirális (DAA) ágensek a HCV rekurrencia kezelésében is bizonyítottan hatékonyak. Munkacsoportunk célja a DAA kezelés májfibrózisra, szteatóziszra és portális hemodinamikára kifejtett hatásának noninvazív módszerekkel történő vizsgálata volt májtranszplantált páciensek körében. Azt is megvizsgáltuk, hogy az antivirális kezelés befolyásolja-e a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kialakulásának kockázatát.

Vizsgálatunkba 37 májtranszplantált, HCV rekurrencia miatt 24 hetes paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirin kezelésben részesített páciént vontunk be. Hasi ultrahang, hasi CT, nyíráshullám elasztográfiás és laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk az antivirális kezelés megkezdése előtt (Baseline), annak befejezésekor (EOT) és 6 hónappal a terápia befejezését követően (SVR 24). A virológiai választ vírusamplifikációs vizsgálat alapján határoztuk meg.

Az alkalmazott antivirális kezelés hatékony (SVR: 100%) és jól tolerálható volt a vizsgált betegpopulációban. A máj elaszticitása szignifikánsan csökkent az antivirális kezelést követően, pácienseink 42%-a kedvezőbb Metavir szerinti F-stádiumba került az elaszticitási értékek alapján. A májfibrózis szérumbiomarkerei, a páciensek léptérfogata, valamint a portális hipertóniát jelző szérumbiomarker (Risk score) értéke szintén szignifikáns javulást mutatott az antivirális kezelés után. Az aszcitesz előfordulási gyakorisága ugyancsak csökkent, míg az L/S hányados értéke (a máj és a lép CT denzitásának hányadosa) szignifikánsan emelkedett. HCC-re gyanús eltérés egy esetben sem jelent meg a kezelést követően.

A máj elaszticitás és a fibrózis szérumbiomarkereinek javulása arra utal, hogy a beültetett máj viszonylag gyors regenerációra képes a víruseradikációt követően. A CT denzitásértékek változása a máj zsírtartalmának csökkenését jelzi. A lép méretcsökkenése, az aszcitesz előfordulási gyakoriságának csökkenése, valamint a Risk score javulása kedvező portális hemodinamikai változásokra utalnak. A fibrózis regressziója és a portális hemodinamikai viszonyok javulása növelheti a májgraft élettartamát és javíthatja a páciensek túlélését.

## VII. Saját publikációk jegyzéke

### VII.1 A disszertáció alapjául szolgáló közlemények listája

- 1: **Korda D**, Lenard ZM, Gerlei Z, Jakab Z, Haboub-Sandil A, Wagner L, Varga M, Cseprekal O, Marton A, Horvathy D, Takacs S, Doros A, Mathe Z. Shear-wave elastography for the assessment of liver fibrosis in liver transplant recipients treated for hepatitis C virus recurrence. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;30(1):27-32.
- 2: **Korda D**, Deák PÁ, Kiss G, Gerlei Z, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Piros L, Máthé Z, Doros A. Management of Portal Hypertension After Liver Transplantation. Transplant Proc. 2017 Sep;49(7):1530-1534.

### VII.2 A disszertációtól független közlemények listája:

- 3: **Korda D**, Deák PÁ, Kozma V, Kiss G, Doros A. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Follow-up of Kidney Transplant Patients. Transplant Proc. 2016 Sep;48(7):2544-2547.
- 4: **Korda D**, Doros A, Piros L, Gerlei Z, Haboub-Sandil A, Mándli T, Fazakas J, Deák ÁP, Máthé Z. Liver Transplant for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Experience in Hungary. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1251-1253.
- 5: Kiss G, **Korda D**, Szabó G, Juhász R, Wagner L, Máthé Z, Doros A, Végső G. Oncological Screening of Kidney Transplant Patients: The Role of Ultrasound Examination. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1231-1233.
- 6: Farkas ÁZ, Török S, Kovács JB, Piros L, Végső G, Kiss G, **Korda D**, Bibok A, Hartmann E, Deák ÁP, Doros A. Diagnosis and Management of a De Novo Urothelial Carcinoma in a Kidney Allograft: A Case Report. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1281-1285.
- 7: Deák PÁ, **Korda DÁ**, Doros A. [Thermoablation therapy in the treatment of benign lesions]. Orv Hetil. 2016 Dec;157(51):2040-2047. Hungarian.