

Behandeling van hepatitis C: heden en toekomst

Steven Van Outryve, Peter Michielsen

Dienst Gastro-enterologie-Hepatology, UZ Antwerpen, UA.

Trefwoorden : HCV, therapie, interferon, ribavirine.

Inleiding

Chronische hepatitis C heeft pandemische proporties aangenomen, waarbij ondertussen wereldwijd meer dan 170 miljoen mensen geïnfecteerd zijn. Dit komt overeen met bijna 3% van de wereldbevolking. De prevalentie in Vlaanderen (volgens de gegevens van 1993-1994) is 0.87%. In West-Europa is de prevalentie eerder laag. In landen zoals Egypte en andere landen in Afrika loopt de prevalentie op tot 22%.

Een evolutie naar chroniciteit wordt gezien in 80 à 85% van de gevallen. In tenminste 20% van de patiënten met chronische hepatitis C ontstaat een evolutie naar cirrose (meestal pas na verloop van 10 tot 20 jaar). Een aantal risicofactoren is geassocieerd met een snelle progressie naar cirrose: mannelijk geslacht, genetische achtergrond (Japanners hebben een hoger risico dan Amerikanen), leeftijd waarop de infectie wordt opgelopen (hoger risico op cirrose indien infectie bij patiënt ouder dan 40 jaar), wijze van besmetting (bloedtransfusie hoger risico dan IV druggebruik) en onderliggende ziekten (bv. alcoholisch leverlijden, HIV- of HBV-coïnfectie).

De overleving van de patiënt met chronische HCV hangt af van de graad van levercirrose. Zo er geen decompensatie is, is de 5-jaarsoverleving goed (tot 91%). Bij patiënten met een gedecompenseerde levercirrose daalt de vijfjaarsoverleving tot 50%. Het risico op een hepatocellulair carcinoom bedraagt na 20 jaar chronische infectie 1 tot 5%. Indien een cirrose reeds is ingesteld, loopt het risico op tot 1-4% per jaar. Deze cijfers verklaren dan ook meteen waarom hepatitis C de belangrijkste indicatie is voor het uitvoeren van een levertransplantatie.

Het hepatitis C virus kent een uitgesproken polymorfisme, waarbij ondertussen 6 genotypes goed gekend zijn. In Japan, de Verenigde Staten en Centraal-Europa is genotype 1 het meest prevalent. Genotype 3 en 6 zijn voornamelijk prevalent in het zuidoosten van Azië. In Afrika komen HCV-infecties met genotype 4 en 5 het meest frequent voor. Bij het vaststellen van een infectie met HCV is genotypering belangrijk, aangezien infectie met verschillende genotypes kan resulteren in een verschillende gevoeligheid aan interferon (IFN).

In België werd genotype 1 vastgesteld bij 58.8% en genotype 3 bij 19.1% in de studie van De Cock et al (1). Deze studie bevestigt de gegevens van Gerard et al (2), die voor Luik op gelijkaardige cijfers uitkwam (genotype 1: 60.5%; genotype 2: 13.6%; genotype 3: 13.4%; genotype 4: 10.8%, genotype 5: 1.4% en genotype 6: 0.3%).

Huidige behandeling

De belangrijkste indicator van het succes van een behandeling voor hepatitis C is de *sustained virologic response* (SVR). Dit wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV RNA in het serum, 24 weken na het stopzetten van de behandeling, met behulp van een kwalitatieve HCV RNA test met een zeer gevoelige detectielimiet (< 50 IU/mL).

Over het algemeen bestaat de behandeling van hepatitis C uit een combinatie van antivirale medicatie (ribavirine) met interferon, op voorwaarde dat er geen gedecompenseerde cirrose aanwezig is. Bij patiënten met een gedecompenseerde cirrose dient een levertransplantatie overwogen te worden.

Twee grote studies (3, 4) hebben het belang van de combinatietherapie ribavirine met interferon aangetoond. Aangezien het opzet van beide studies vergelijkbaar was, werden de gegevens ervan samengevoegd. Wanneer geen rekening gehouden werd met het genotype, kwam men een SVR van 41% indien interferon met ribavirine werd gecombineerd gedurende 48 weken. De SVR bedroeg slechts 33% wanneer de behandeling gedurende 24 weken gegeven werd. Voor genotype 2 en 3 werd aangetoond dat een combinatiebehandeling gedurende 24 weken evenwaardig was aan diezelfde behandeling gedurende 48 weken. In beide gevallen werd een SVR van ongeveer 65% bekomen.

Verschillende grote studies (5-7) hebben ondertussen de superioriteit van gepegyleerd interferon (PEG-IFN) met ribavirine ten overstaan van standaard interferon met ribavirine aangetoond, in het bijzonder bij een HCV-infectie met genotype 1.

Twee vormen gepegyleerd interferon zijn momenteel beschikbaar: peginterferon α -2b (PegIntron[®], Schering-Plough) en peginterferon α -2a (Pegasys[®], Roche).

In de studie van Manns et al (5) werden 1530 patiënten met hepatitis C in drie verschillende behandelingsgroepen gerandomiseerd: PEG-IFN α -2b (PegIntron[®]) 1.5 μ g/kg per week + ribavirine 800 mg/dag gedurende 48 weken; PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg per week gedurende 4 weken + ribavirine 1000-1200 mg/dag, waarna de dosis PEG-IFN α -2b werd gereduceerd tot 0.5 μ g/kg per week in combinatie met ribavirine 1000-1200 mg/dag gedurende 44 weken, of standaard interferon α -2b 3 miljoen eenheden 3x/week in combinatie met ribavirine 1000-1200 mg/dag gedurende 48 weken. De SVR bedroeg 54% in de gepegyleerd interferon α -2b 1.5 μ g/kg groep, in vergelijking met 47% in de standaard interferon groep, hetgeen statistisch significant verschillend was. Wanneer de toegediende dosis ribavirine globaal meer dan 10.6 mg/kg bedroeg, liep de SVR zelfs op tot 61%, in vergelijking met 47% in de standaard interferongroep ($p < 0.01$). Opgesplitst volgens genotype, bekwam men de volgende resultaten: voor *genotype 1* bedroeg de SVR 42% in de PegIntron[®] 1.5 μ g/kg groep, tegenover 33% in de standaard interferon groep ($p = 0.02$); voor *genotype 2 en 3* bedroeg de SVR 82% versus 79% (niet significant verschillend).

In de studie van Fried et al (6) werden 1121 patiënten met hepatitis C in 3 groepen gerandomiseerd: PEG-IFN α -2a (Pegasys[®]) 180 μ g/week + ribavirine 1000-1200 mg/dag gedurende 48 weken; PEG-IFN α -2a 180 μ g/week gedurende 48 weken of standaard IFN α -2b 3 miljoen eenheden 3x/week + ribavirine 1000-1200 mg/dag gedurende 48 weken. De SVR bedroeg 56% in de Pegasys[®] combinatietherapie groep, in vergelijking met 45% in de standaard interferon groep en 30% in de Pegasys[®] monotherapie groep. Opgesplitst volgens genotype bekwam men de volgende resultaten: voor *genotype 1* bedroeg de SVR 46% voor de combinatie Pegasys[®] + ribavirine, tegenover 37% voor de standaard interferon groep ($p = 0.031$); voor de *overige genotypes (non-1)* bedroeg de SVR 76% versus 60% in de standaard interferon groep ($p = 0.01$).

Een aantal onafhankelijke factoren werd daarenboven geassocieerd met een *sustained virologic response*. Volgens de studie van Fried (6) waren een genotype non-1, leeftijd <40 jaar en een gewicht <75 kg factoren in het voordeel van een SVR. Volgens Manns et al (5) werden volgende variabelen geassocieerd aan een betere respons op therapie: genotype non-1, jonge leeftijd, laag gewicht (niet na correctie van de dosis ribavirine voor het lichaamsgewicht), een lage baseline virale lading en afwezigheid van *bridging* fibrose of cirrose bij leverbiopsie.

In de studie van Hadziyannis et al (7) werden 1284 patiënten met hepatitis C in 4 verschillende groepen gerandomiseerd, waarbij de duur en dosis van de behandeling verschillend waren: Pegasys[®] 180 μ g/week + ribavirine 800 mg/dag gedurende 24 of 48 weken; Pegasys[®] 180 μ g/week + ribavirine 1000-1200 mg/dag gedurende 24 of 48 weken. Voor *genotype 1* bedroeg de SVR respectievelijk 29%, 40%, 41% en 51%. Voor de *andere genotypes (non-1)* werd in de verschillende behandelingsgroepen een SVR van respectievelijk 78%, 73%, 78% en 77% waargenomen, hetgeen statistisch niet significant verschillend was. Dit betekent dat voor de genotypes non-1 een behandelingsduur van 24 weken volstaat, waarbij de dosis ribavirine op 800 mg/dag kan gehouden worden.

Naar aanleiding van deze studies werden door de *Belgian Association for the Study of the Liver* (BASL) volgende behandelingscriteria vooropgesteld: alle (zowel onbehandelde als met interferon monotherapie reeds behandelde) patiënten met chronische hepatitis C, bij wie het HCV-RNA kan gedetecteerd worden en bij wie één (of meer) van de volgende voorwaarden vervuld is (zijn):

1. gestegen serum glutamaat oxalaat transaminasen (SGOT)
2. portale of *bridging* fibrose en tenminste matige inflammatie en necrose op leverbiopsie
3. extrahepatische manifestaties (in het bijzonder vasculitis), dienen behandeld te worden (8).

Een therapie zou, indien niet volledig aan deze criteria is voldaan, ook bij zeer gemotiveerde patiënten in overweging moeten kunnen genomen worden. Voor non-responders op IFN of indien een recidief na behandeling met IFN en ribavirine wordt waargenomen, of bij een milde chronische hepatitis C met normale transaminasen, zou een behandeling in klinische trials mogelijk moeten zijn (9).

De terugbetalingscriteria stoken echter op huidig ogenblik niet volledig met de vooropgestelde behandelingscriteria, wat in de toekomst dient verholpen te worden.

De referentitherapie voor hepatitis C hangt qua duur af van het genotype. Voor genotype 1 (en in afwachting van verdere gegevens ook voor genotype 4, 5 en 6) wordt voorgesteld om gedurende 48 weken te behandelen. Voor genotype 2 en 3 wordt een behandelingsduur van 24 weken vooropgesteld. Als behandelingsschema wordt PegIntron[?] 1.5 µg/kg per week geassocieerd aan ribavirine 800-1200 mg per dag. Het alternatief is Pegasys[?] 180 µg/week in combinatie met ribavirine 800-1200 mg per dag.

In de studie van Fried et al (6) werd een *early virologic response* (EVR), gedefinieerd als het negativeren van het HCV RNA of een 2 log₁₀ daling van de virale lading na 12 weken behandeling met peginterferon ?-2a in combinatie met ribavirine, bij 86% van de behandelde patiënten aangetoond. Een *sustained virologic response* trad uiteindelijk op bij 65%. Indien een *early virologic response* na 12 weken behandeling echter niet wordt waargenomen, wordt de kans op een *sustained virologic response* zeer klein. Het verderzetten van de behandeling heeft in deze gevallen weinig zin. De negatieve predictieve waarde van het afwezig zijn van een *early virologic response* na twaalf weken behandeling bedraagt in deze patiëntengroep 97%.

Deze gegevens werden bevestigd voor de patiënten uit de Manns studie (5) behandeld met peginterferon ?-2b in combinatie met ribavirine in de data-analyse van Davis et al (9). Onafhankelijk van het genotype werd een *early virologic response* bij 74.4% van de behandelde patiënten (n=511) waargenomen. Bij 71.8% van de *early responders* werd uiteindelijk ook een SVR vastgesteld. Indien na 12 weken behandeling geen *early virologic response* aanwezig was; werd de kans op een *sustained virologic response* tot nul gereduceerd, hetgeen de negatieve predictieve waarde hiervan brengt op 100%.

Of er belangrijke therapeutische verschillen bestaan tussen de twee vormen gepegyleerd interferon is op dit ogenblik nog niet gekend. Een vergelijkende studie tussen peginterferon ?-2b (PegIntron[?]) en peginterferon ?-2a (Pegasys[?]) wordt weldra gestart. In de IDEAL-studie (*Individualised Dosing Efficacy versus flat dosing to Assess optimaL pegylated interferon therapy*) zal de efficiëntie van een geïndividualiseerde dosis versus een onveranderlijke dosis gepegyleerd interferon, beide in combinatie met ribavirine, bij 2880 patiënten bestudeerd worden om de optimale therapievorm voor hepatitis C te kunnen bepalen. De resultaten zullen over enkele jaren bekend zijn.

Referenties

- 1 De Cock L, Vranckx R. Serotyping and genotyping of hepatitis C virus in Belgium. *Infection* 2003;31:92-7.
- 2 Gerard C, Delwaide J, Bastens B, Servais B, Vaira D. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:A09.
- 3 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
- 4 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-32.
- 5 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. International hepatitis interventional therapy group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65
- 6 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.

- 7 Hadziyannis S, Cheinquer H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining the effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36:3A.
- 8 Michielsen P, Brenard R, Bourgeois N, et al. Hepatitis C: screening, treatment and prevention. Practical guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:15-9.
- 9 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.