

Proefschrift

Immunologische en virologische veranderingen tijdens de behandeling van hepatitis C-virusinfecties

J.E. Arends

Naast de wereldwijd 170 miljoen besmette mensen met het hepatitis C-virus (HCV), is er de laatste jaren een sterke stijging van het aantal hivpositieve mannen met een acute HCV-besmetting in Nederland. Dit maakt hepatitis C tot een belangrijke ziekte die met de komst van nieuwe behandelingsmogelijkheden (protease- en polymeraseremmers) veel betere vooruitzichten op genezing zal gaan krijgen. Dit promotie-onderzoek heeft zich enerzijds gericht op de optimale behandeling van acute HCV bij hivpositieve mannen wat heeft geresulteerd in een nieuwe Nederlandse richtlijn. Anderzijds is meer fundamenteel onderzoek gedaan naar de immunrespons tijdens de behandeling van chronische HCV om te kunnen begrijpen waarom de huidige behandeling maar zulke matige succespercentages kent.

Acute HCV-infectie bij hivpositieve mannen

In de afgelopen jaren is er een sterke stijging geweest van het aantal hivpatiënten met een acute HCV-infectie. Naast meldingen uit Amsterdam, werden soortgelijke observaties gerapporteerd uit andere Europese hoofdsteden, New York en Australië. Het betreft allemaal hivpositieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Buiten deze groep patiënten is acute HCV-infectie zeldzaam (acute HCV-monoinfectie) omdat deze meestal symptomeloos verloopt en dus niet tot een doktersbezoek leidt. Omdat hivpatiënten frequent poliklinisch gecontroleerd worden, waarbij meestal de lever-enzymen (ALT en AST) worden bepaald, is dit vaak het eerste signaal van een acute HCV-infectie. Het percentage patiënten dat de acute HCV-infectie spontaan klaart is, in tegenstelling tot de acute HCV monoinfecties laag, zo rond de 10%.

De behandeling van acute HCV-monoinfecties bestaat uit gepegyleerd interferon-alfa (pegIFN) waarbij succespercentages van 80-90% behaald worden (Sustained Virological Response (SVR), geen virus meer in het bloed detecteerbaar 24 weken na stoppen van de behandeling). Over de optimale behandeling van acute HCV in hivpatiënten is de afgelopen jaren veel discussie ontstaan. Door de grote variatie in SVR (0-80%), de kleine patiëntenaantallen in de studies (1-50 patiënten) en verschillen in patiëntkenmerken (HCV-genotype, behandeling met hivremmers, symptomatologie) was er geen overeenstemming of

monoinfectie) dan wel combinatietherapie van pegIFN-alfa met ribavirine (naar analogie van de behandeling van chronische HCV) superieur was. Samenwerking tussen het UMC Utrecht en het UMC Groningen leidde tot het grootste cohort hivpatiënten met een acute HCV-infectie dat behandeld werd met pegIFN-alfa monotherapie. In onze studie werd een SVR van maar 37% behaald waarbij er ook een groot aantal patiënten was dat helemaal niet op de pegIFN-alfa reageerde (zogenoemde *null responders*). Dit resultaat heeft er mede toe geleid dat in de recent gepubliceerde Nederlandse richtlijn maar ook in de recente Europese richtlijn, pegIFN-alfa in combinatie met ribavirine als standaard behandeling voor acute HCV bij hivpatiënten wordt geadviseerd.

Opvallend in onze studie was verder dat bij 5 patiënten sprake was van terugkeer van het virus na 48 weken pegIFN-alfa monotherapiebehandeling. Diepgaande virologische analyse (quasispecies sequencing) liet zien dat er bij 2 patiënten geen sprake was van terugkeer van het oorspronkelijke virus (relapse) maar dat het een re-infectie (nieuwe virusstam) betrof. Hierbij was de bron van de re-infectie bij beide patiënten de partner van de patiënt. Deze observatie roept allerlei nieuwe vragen op onder andere over de beschermende immuniteit tegen HCV. Verder maakt het ook duidelijk dat hiv patiënten die risico lopen op het krijgen van acute HCV, goed voorgelicht moeten worden over de transmissieroutes en over de kans op een re-infectie bij persisteren van risicogedrag.

Immunologische veranderingen tijdens behandeling van chronische HCV-infectie

Indien een acute HCV-infectie niet spontaan geklaard wordt, ontstaat een chronische HCV-infectie waarbij arbitrair gekozen is voor een periode van 6 maanden. De standaardbehandeling voor chronische hepatitis C bestaat uit wekelijkse injecties met pegIFN-alfa in combinatie met dagelijks ribavirine tabletten. In tegenstelling tot de acute HCV, is het succespercentage na behandeling van chronische HCV een stuk lager: voor HCV-monoinfecties rond de 50% voor genotype 1 en 4 en 75% voor genotype 2 en 3; voor HCV bij hivpatiënten ligt dit rond de 35% voor genotype 1 en 4 en 60% voor genotype 2 en 3. De reden voor deze matige SVR-percentages bij hiv/HCV-gecoïnficeerde patiënten is niet geheel duidelijk. Factoren zoals leeftijd van de patiënt, aanwezigheid van cirrose, en zeer recent het host-IL28B-polymorfisme spelen allen een rol in het bepalen van het succes van de behandeling.

In mijn onderzoek heb ik me gericht op de rol van de T-lymfocyt in het succesvol klaren van de chronische HCV-infectie tijdens behandeling met pegIFN-alfa en ribavirine. Duidelijk is dat tijdens chronische hepatitis C, *ex vivo* stimulatie van HCV-specifieke T-cellen niet leidt tot veel Interferon-gamma(IFN- γ)productie. Ook is de breedte van de response (het aantal verschillende HCV-epitopen waartegen een reactie optreedt) zeer beperkt. Dit fenomeen wordt ook wel *T-cell exhaustion* genoemd. Naar analogie van bijvoorbeeld hiv, wordt aangenomen dat de HCV-specifieke respons afneemt tijdens behandeling met pegIFN-alfa en ribavirine als gevolg van de vermindering in HCV-antigenen. Door remming van deze virale replicatie, worden de T-cellen niet meer continu bloot gesteld aan het virus (verminderde stimulatie van de T-cell receptor) met als gevolg een herstel van de functionaliteit van de T-cellen. In de afgelopen jaren is hier, gebruik makend van

verschillende immunologische technieken (ELISpot, directe oppervlakte kleuringen, CFSE), uitgebreid onderzoek naar gedaan, leidend tot tegenstrijdige resultaten. In ons laboratorium hebben we een nieuwe immunologische assay (12 dagen kweek), die beide facetten van de T-celrespons (IFN- γ -respons en T-celproliferatie) tegelijk kan meten. Met deze assay waren we in staat om aan te tonen dat de T-celrespons afneemt tijdens pegIFN-alfa-ribavirine-behandeling. In vergelijking tot de HCV-specifieke T-celrespons op baseline, was de respons op week 4 en week 12 van de behandeling sterk afgenomen. Verder bleek zowel de T-celrespons voor de behandeling als de daling van de T-celrespons tijdens de behandeling (week 4 en week 12) niet voorspellend te zijn voor het wel of niet succesvol zijn van de behandeling. De HCV-specifieke T-celrespons nam af in zowel HCV-monoinfectiepatiënten als in hiv/HCV-gecoïnficeerde patiënten. Hieruit hebben wij geconcludeerd dat de HCV-specifieke T-celrespons geen rol van betekenis speelt tijdens de behandeling van HCV met pegIFN-alfa/ribavirine.

Conclusie

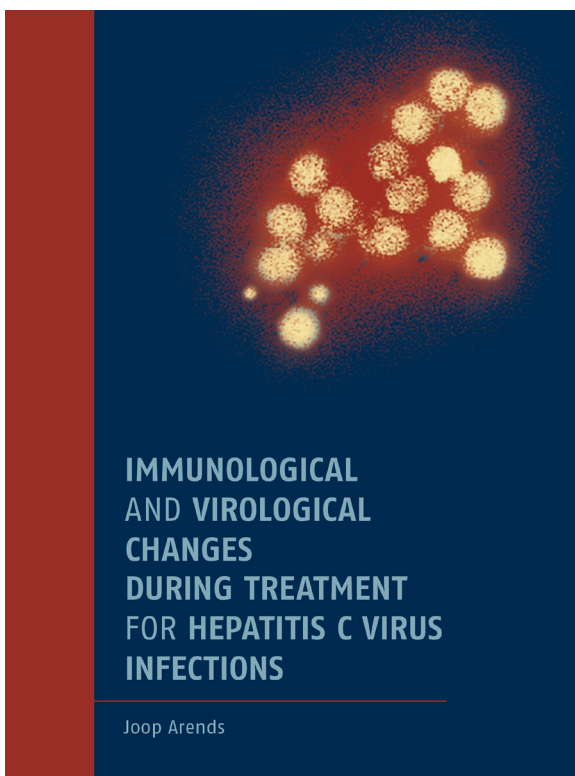
De uitkomst van de anti-HCV-behandeling en de immunologische respons tijdens deze behandeling waren de belangrijkste uitgangspunten van mijn promotieonderzoek. De matige effectiviteit van pegIFN-alfamonotherapie in onze cohort studie heeft bijgedragen aan de overtuiging dat combinatietherapie van pegIFN-alfa met ribavirine de beste behandeling vormt voor acute HCV in hivpatiënten. Dit is inmiddels ook opgenomen in de Nederlandse en Europese richtlijn. Counseling en voorlichting over acute HCV in hivpatiënten is belangrijk gezien de kans op herbesmetting zoals aangetoond in onze studie. Verder heeft dit onderzoek aangetoond dat de HCV-specifieke T-celrespons geen rol speelt tijdens de behandeling van chronische hepatitis C en dat deze niet voorspelt of de behandeling succesvol zal zijn. Dit is belangrijk omdat, ondanks de komst van de protease-remmers, PegIFN-alfa en ribavirine de komende jaren nog onderdeel blijven uitmaken van het behandelingsschema. Onderzoek naar het werkingsmechanisme van beide middelen is en blijft dan ook belangrijk.

Auteur

J.E. Arends, afdeling Interne geneeskunde en infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentie:

J.E. Arends | j.e.arends@umcutrecht.nl



Immunological and virological changes during treatment for hepatitis C virus infections

Dr. J.E. Arends

Universiteit Utrecht

ISBN: 978-90-8559-026-2

<http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2010-1104-200224/UUindex.html>