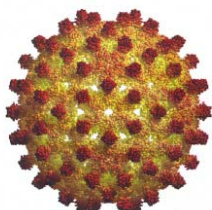




Immune Modulating Therapy and its
Viral Kinetics in Chronic Hepatitis B



Martijn ter Borg

Samenvatting proefschrift Martijn ter Borg

'Immune modulating therapy and its viral kinetics in chronic hepatitis B.'

Promotiedatum: 3 december 2008

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotores:

Prof. Dr. H.L.A. Janssen

Chronische hepatitis B is wereldwijd een groot gezondheidsprobleem. Daarom blijft de behandeling van chronische hepatitis B belangrijk, alhoewel er al ongeveer 20 jaar een effectief vaccin bestaat. Naar schatting zijn er in de wereld 400 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd met het hepatitis B virus, met name in ontwikkelingslanden. Verder sterven er jaarlijks tussen de 500.000 en 1.2 miljoen mensen aan de gevolgen van een hepatitis B infectie, meestal ten gevolge van levercirrose of leverkanker. Hepatitis B is dan ook een veel voorkomende infectieziekte en wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak.

Er zijn twee typen chronische hepatitis B infectie die verschillen in de aanwezigheid van het hepatitis B 'e' antigeen (HBeAg) en de antistoffen hiertegen (anti-HBe). HBeAg-positieve chronische hepatitis B is een goed gedefinieerde ziekte die zich in drie fasen kan bevinden: de immuuntolerante fase, de immunoonactieve fase of het inactieve dragerschap. Naast de welomschreven HBeAg-positieve chronische hepatitis B is er een subgroep van patiënten met verlies van het HBeAg en de vorming van anti-HBe bij wie er wel sprake is van ontsteking in de lever en een hoge virale load in het bloed. Bij deze patiënten is er sprake van een HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. HBeAg-negatieve chronische hepatitis B werd in de jaren '80 van de vorige eeuw voor het eerst beschreven bij patiënten in het Middellandse zeegebied. Momenteel heeft ongeveer 80% van de patiënten in het Middellandse zeegebied deze HBeAg-negatieve vorm.

Interferon-alfa is sinds de jaren '90 van de vorige eeuw een belangrijke behandelingsmodaliteit voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. Ondanks de bijwerkingen die gepaard gaan met de behandeling met interferon is het nog steeds zo dat interferon de grootste kans geeft op een blijvende respons zonder dat andere therapie nodig is. Gepegyleerd interferon-alfa heeft als voordeel dat het maar 1 keer per week toegediend hoeft te worden en het geeft een blijvende respons in ongeveer 35-45% van de patiënten, zowel in de HBeAg-negatieve als de HBeAg-positieve vorm. Om dit responspercentage te kunnen verbeteren is optimalisatie van het behandelingschema noodzakelijk. Studies tonen aan dat het toevoegen van lamivudine aan de behandeling met interferon bij chronische hepatitis B geen meerwaarde heeft. Combinaties met nieuwere nucleos(t)ide analogen moeten veelal nog worden onderzocht.

In hoofdstuk 2 beschreven we verschillende patronen van daling van de virale load tijdens de behandeling met PEG-interferon met of zonder lamivudine en de relatie met de respons aan het einde van de behandeling.



Alle patiënten die werden behandeld met de combinatietherapie hadden een uniforme bifasische daling van de virale load zonder duidelijke verschillen in de virale load daling tussen patiënten die uiteindelijk wel c.q. niet responderen aan het einde van de follow-up. In de patiëntengroep die alleen met PEG-interferon werd behandeld werden wel verschillende patronen van virale load daling waargenomen en de patiënten met een significante daling in de virale load tussen week 4 en 32 hadden de grootste kans op respons (63%). Het was niet goed mogelijk om tijdens de behandeling te voorspellen wie er uiteindelijk zullen reageren omdat er veel patiënten zijn die pas heel laat tijdens de behandeling een virale load daling laten zien. Alleen in patiënten met genotype A was het enigszins mogelijk om tijdens de behandeling respons te voorspellen.

In hoofdstuk 3 lieten we zien dat er maar een marginale daling in de virale load van 0.45 log₁₀ kopieën/mL optreedt na 4 weken behandeling met PEG-interferon. De hoogste interferon spiegel in het bloed wordt bereikt 1 dag na toediening. Aan het einde van de week is in de meeste patiënten geen PEG-interferon meer detecteerbaar. Er was een relatie tussen de gemeten interferon waarden en de virale load: de virale load steeg aan het eind van de week weer richting de uitgangswaarde in patiënten die behandeld werden met PEG-interferon monotherapie. Ondanks deze minimale daling van de virale load in de eerste maand van de behandeling, is er met PEG-interferon toch een blijvende respons te bereiken in een aanzienlijk deel van de patiënten. Dit benadrukt dat de immuunmodulerende eigenschappen van PEG-interferon van groter belang zijn dan de directe anti-virale activiteit.

In hoofdstuk 4 hebben we de relatie tussen ALT (een maat voor de ontsteking van de lever) en de virale load tijdens PEG-interferon bestudeerd. Verder onderzochten we de relatie tussen de patronen van virale load daling zoals beschreven in hoofdstuk 2 met het optreden van ALT flares. In totaal hadden 31 patiënten (25%) een ALT flare tijdens de behandeling of follow-up periode. In totaal hadden 8 patiënten een zogenaamde 'hostinduced flare' die geassocieerd is met een gunstig beloop. Vijfenzeventig procent van deze 'host-induced flares' trad op in patiënten met een virale load daling tussen week 4 en 32 van de behandeling. Tenslotte was er een sterke relatie tussen de virale load en de ALT waarde tijdens de behandeling en de follow-up periode, vooral na de eerste maand van de behandeling.

In hoofdstuk 5, hebben we de effecten van de behandeling van PEG-IFN op het HBV DNA en ALAT vergeleken met patiënten die werden behandeld met placebo therapie. PEG-IFN is in staat om bij veel patiënten een daling te geven in zowel HBV DNA als ALAT, ook als dit vergeleken wordt met placebobehandeling. En alhoewel patiënten met genotype A ook zonder behandeling al een gunstig beloop van een hepatitis B infectie hebben, blijkt juist bij hen PEG-IFN behandeling zinvol vergeleken met placebo.

In hoofdstuk 6 hebben we de oogheelkundige bijwerkingen onderzocht van PEG-interferon behandeling. Deze bijwerkingen bestaan onder andere uit: retinabloedingen, 'cotton wool spots', micro-aneurysmata, opticus hyperaemie en macula oedeem. De incidentie van retinopathie tijdens interferonbehandeling varieert in de literatuur tussen de 18% en 86%. In onze studie was de geobserveerde incidentie slechts 4%. Deze lage incidentie kan worden verklaard door het feit dat het fundoscopie-onderzoek relatief vroeg tijdens de behandeling is uitgevoerd, de leeftijd van de patiënten relatief laag was in onze studie en verder was onze studie alleen uitgevoerd in hepatitis B patiënten. Mede gebaseerd op het tijdelijke karakter van de interferon gerelateerde retinopathie, bevelen wij bij hepatitis B patiënten die behandeld worden met PEG-interferon aan dat er alleen oogheelkundig onderzoek noodzakelijk is in patiënten met een verhoogd risico op oogafwijkingen en in patiënten die al een oogafwijking hebben.

In hoofdstuk 7 hebben we het effect van een zwangerschap op de activiteit van leverziekte activiteit onderzocht in vrouwelijke patiënten die chronisch geïnfecteerd waren met het hepatitis B virus. Een deel van deze patiënten is tijdens het laatste trimester van de zwangerschap behandeld met lamivudine om de verticale transmissie van het hepatitis B virus te verkleinen.



We vonden een duidelijke stijging van de leverziekteactiviteit in het grootste deel van de patiënten in de eerste 6 maanden na de bevalling. Behandeling met lamivudine tijdens de zwangerschap deed dit alleen maar verder toenemen. Aan de andere kant waren er geen patiënten waarbij de stijging van de leverziekteactiviteit leidde tot een gedecompenseerde leverziekte. Gebaseerd op de hoge incidentie van toename van leverziekteactiviteit na de bevalling adviseren we om patiënten met een chronische hepatitis B infectie na de behandeling strak te vervolgen.

Tenslotte beschreven we in hoofdstuk 8 de resultaten van een gerandomiseerde fase I/II studie met alfa-galactosylceramide als een nieuwe behandelmethode voor patiënten met een chronische hepatitis B. Alfa-galactosylceramide heeft immuunmodulerende eigenschappen doordat het 'natural killer T-cellen' stimuleert en in staat is om een antivirale immuunrepons teweeg te brengen via de vorming van inflammatoire cytokinen. Bijna alle patiënten lieten en snelle en sterke daling zien in het aantal NKT cellen. Deze immuunrespons, gemeten aan de hand van toename van NK cellen, stijging van TNF-alfa en IL-6 waarden, was het meest uit-gesproken in patiënten met relatief veel circulerende NKT cellen. Een duidelijke daling van de virale load werd niet gezien. Concluderend was alfa-galactosylceramide als monotherapie bij chronische hepatitis B niet in staat om een daling van de hoeveelheid virus te bewerkstelligen. Tenslotte werd het ook slecht verdragen en het zal dan ook niet gebruikt kunnen worden als monotherapie voor de behandeling van chronische hepatitis B. ◀