

Samenvatting VIRID studie

Achtergrond

De behandeling van hepatitis C is erg succesvol. Echter patiënten met genotype 1 en 4 en met name de patiënten met een hoge virale load hebben een verlaagde kans op respons. De huidige behandeling van genotype 1 en 4 leidt tot een blijvende virale respons (SVR) in 41-52% van de patiënten. Verbetering van deze behandeling is op dit moment dan ook de grootste uitdaging.

Verschillende strategieën ter optimalisering van de behandeling zijn bedacht: hoge doseringen van peginterferon, verlenging van therapieduur, verhoging van de ribavirine dosering en nieuwe antivirale middelen. Deze nieuwe middelen (protease en polymerase remmers) zijn veelbelovend. Het zal echter nog jaren duren voordat zij beschikbaar zijn en recent uitgebrachte studieresultaten laten vooralsnog een beperkte meerwaarde zien. Dit heeft het aanvankelijke optimisme enigszins geremd. Hogere doseringen van peginterferon zijn uitvoerig onderzocht maar hebben niet geleid tot een significante verbetering van respons. Resultaten behaald met verlenging van de therapieduur zijn tegenstrijdig en lijken alleen effectief bij sommige subgroepen van patiënten.

Ribavirine is een nucleoside analogon met antivirale werking tegen meerdere virale pathogenen. Alhoewel het exacte mechanisme nog niet volledig opgehelderd is lijkt directe antivirale activiteit tegen HCV replicatie minimaal. Wel leidt het tot snelle en letale mutaties van virions en depletie van guanosine trifosfaat wat noodzakelijk is voor HCV-RNA replicatie. Bij de huidige Europese richtlijnen varieert de dosering ribavirine afhankelijk van het genotype, het type peginterferon en het lichaamsgewicht tussen de 800 en 1200 mg per dag.

Verschillende studies tonen een hogere SVR bij een hogere dosering ribavirine. Een pilot studie met een gemiddelde ribavirine dosering van 2540 mg liet een SVR van 90% zien (Lindahl et al.) Alle patiënten kregen een anemie en werden vervolgens allen behandeld met erythropoetine en bloedtransfusies.

Ernstige hemolytische anemie is het grootste probleem bij hoge ribavirine doseringen, maar is zoals ook de genoemde pilot studie liet zien, goed te behandelen met erythropoetine. Studies waar erythropoetine werd toegevoegd aan de behandeling lieten een significante daling in het aantal ernstige anemieën en ribavirine dosisreducties zien.

Voor hepatitis C patiënten met genotype 1 of 4 en een hoge virale load (≥ 400.000 I.U./ml) stellen wij een gerandomiseerde gecontroleerde studie voor waarbij de huidige standaard dosering ribavirine van 12-15 mg/kg wordt vergeleken met een hogere dosering van 25-29 mg/kg in combinatie met peginterferon alfa-2a 180 μ g per week. Optimale handhaving van de bijwerkingen, zoals het gebruik van erythropoetine, zal noodzakelijk zijn om de maximaal mogelijke doseringen van zowel ribavirine als peginterferon te behouden.

Titel

Hoge gewichtsgebaseerde dosering ribavirine versus standaard gewichtsgebaseerde ribavirine in combinatie met peginterferon alfa-2a voor patiënten met hepatitis C genotype 1 of 4 en een hoge virale load (≥ 400.000 I.U./ml).

Doel

Onderzoeken of hogere doseringen ribavirine in combinatie met peginterferon alfa-2a een betere uitkomst van behandeling geven bij patiënten met hepatitis C genotype 1 of 4 en een hoge virale load.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde 2-armige, open label trial met in totaal 170 patiënten (85 patiënten per arm).

Studiepopulatie

Therapie-naïeve hepatitis C patiënten met genotype 1 of 4 tussen de 18 en 60 jaar met een virale load ≥ 400.000 I.U./ml.

Studiemedicatie, dosering en duur

Experimentele therapie: 85 patiënten, 25-29 mg/kg ribavirine i.c.m. peginterferon alfa-2a 180 μ g/week gedurende 48 weken.

Standaard therapie: 85 patiënten, 12-15 mg/kg ribavirine i.c.m. peg-interferon alfa-2a 180 μ g/week gedurende 48 weken.

Exclusiecriteria

Andere leverziekten, levensbedreigende ziekten, iv-drugs- of overmatig alcoholgebruik, zwangerschap en contra-indicaties voor ribavirine of peginterferon alfa-2a.

Regels voor dosisreductie

Volgens protocol zal bij een Hb-gehalte van 6,8 of lager gestart worden met erythropoetine; in geval van ernstige anemieën, neutropenieën of trombopenieën zullen dosisreducties volgens protocol plaatsvinden.

Primaire onderzoeksvariabelen

HCV-RNA negativiteit gemeten met een kwalitatieve test 24 weken na het einde van de therapie (blijvende virale respons, SVR).

Secundaire onderzoeksvariabelen

- HCV-RNA negativiteit na 4 weken (snelle virale respons, RVR)
- HCV-RNA negativiteit na 12 weken (complete vroege virale respons, cEVR)
- HCV-RNA $\geq 2\log_{10}$ daling na 12 weken (partiële vroege virale respons pEVR)
- HCV-RNA negativiteit na 48 weken (einde van behandeling respons, ETR)
- Relapspercentage na ETR
- Veiligheid en tolerantie
- Normalisatie ALAT aan het einde van de behandeling
- Gezondheidsrelateerde kwaliteit van leven (m.b.v. gevalideerde vragenlijsten)

Inschatting van belasting en risico

In totaal zullen er 22 bezoeken plaatsvinden gedurende 72 weken (normaliter 15 bezoeken). Bij elk bezoek zal er bloed afgenomen worden. In totaal zal er 5 keer lichamelijk onderzoek worden verricht en 8 keer zal een kwaliteit van leven vragenlijst worden afgenomen. De bijwerkingen zullen waarschijnlijk dezelfde zijn als met een standaard behandeling voor chronische hepatitis C, echter bij de hoge doseringen dient met alert te zijn op ernstige anemieën.