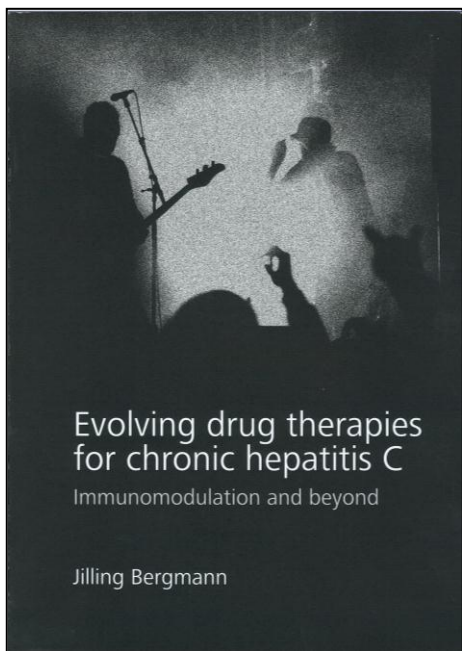




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Jilling F. Bergmann

'Evolving drug therapies for chronic hepatitis C'

**Promotiedatum: 23 november 2011
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:

Prof. Dr. H.L.A. Janssen

Co-promotor:

Dr. R.J. de Knegt

We staan aan de vooravond van een nieuw tijdperk van antivirale behandeling voor chronische hepatitis C. Na ongeveer 2 decennia is de kans op een blijvende virologische respons (SVR) gestegen van 20% met interferon alfa monotherapie tot 50-80% met de huidige standaard behandeling bestaande uit peginterferon alfa en ribavirine. Vanaf dit jaar zal de therapeutische cocktail voor patiënten met genotype 1 uitgebreid worden met een direct antiviraal middel (DAA), telaprevir of boceprevir, en zal het succespercentage van behandeling nog verder toenemen. De behandelopties en resultaten in patiënten die eerder niet succesvol werden behandeld zijn echter teleurstellend. Ook zal met de toevoeging van een eerste generatie DAA het aantal bijwerkingen tijdens behandeling alleen maar toenemen. Daarnaast kunnen deze DAA's niet zonder immunomodulerende therapie gegeven worden gezien het optreden van resistentie en virale breakthrough bij monotherapie. In dit proefschrift laten we zien dat er nog ruimte is om het immunomodulerende gedeelte van de anti-HCV behandeling te verbeteren. Continue subcutane toediening van hoge dosis standaard interferon alfa in combinatie met ribavirine kan leiden tot een blijvende virologische respons in eerdere peginterferon non-responders. Daarnaast zijn 3 nieuwe middelen met verschillende werkingsmechanismen geëvalueerd in fase I onderzoek. Endogene inductie van interferon alfa na toediening van een orale toll-like receptor 7 agonist (ANA 773) liet een significante HCV RNA daling zien. Een nieuw middel (JTK-652) dat mogelijk de entree van HCV in de gastheercel zou kunnen remmen op basis van in vitro studies liet milde bijwerkingen zien in gezonde vrijwilligers en patiënten, maar liet geen HCV RNA daling zien in chronische HCV patiënten. Behandeling met een 2e generatie DAA (narlaprevir) gedurende 7 dagen liet een meer dan 4 log₁₀ HCV RNA daling zien in zowel naïeve patiënten als eerdere non-responders met genotype 1. Aansluitende behandeling met peginterferon en ribavirine liet een SVR zien van 81% in naïeve patiënten en 38% in eerdere non-responders.

De continue toename van kennis omtrent de HCV levenscyclus heeft ertoe geleid dat er nu tientallen middelen in ontwikkeling zijn met verschillende werkingsmechanismen. De 2e generatie DAA's zullen minder bijwerkingen kennen en door combinatie van DAA's zal een interferon-vrij tijdperk tot de mogelijkheden behoren. Er liggen nog grote uitdagingen voor ons, zoals de aanpak van bijwerkingen en virale resistentie, maar het therapeutische succes verhaal van chronische hepatitis C krijgt dit decennium een passend vervolg. ◀

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de
Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org