

Prädiktion des Ansprechens auf direkt-/antivirale Therapie bei Hepatitis C Virus Genotyp 1, 2, 3 und 4 infizierten Patienten - hält *IFN-L4* was es verspricht?

Simone Susser¹, Christian Lange¹, Nabila Hamdi², Thomas Berg³, Dany Perner¹, Stefan Zeuzem¹, Christoph Sarrazin¹

¹Klinikum der Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany; ²Department of Pharmacology and Toxicology, German University in Cairo, Egypt; ³Klinik für Gastroenterologie, Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Germany

Einleitung

IL28B Gen Polymorphismen sind die besten Prädiktoren für ein dauerhaftes Ansprechen auf Interferon alpha-basierte antivirale Therapien bei chronischer Hepatitis C Infektion. Der TT/ Δ G-Polymorphismus wurde kürzlich als erste potentiell funktionale Variante für die Induktion der *IL28B* Expression beschrieben. Das Δ G-Allel soll dabei verantwortlich für die Expression von *IFN-L4* sein, welches mit einer Beeinträchtigung der Virus-Ausheilung assoziiert ist. Die Individualisierung von Interferon alpha-basierten Therapien aufgrund von *IL28B*/*IFN-L4* Polymorphismus-Kombinationen könnten helfen, das virologische Ansprechen zu verbessern und ökonomische Ressourcen zu schonen.

Methode

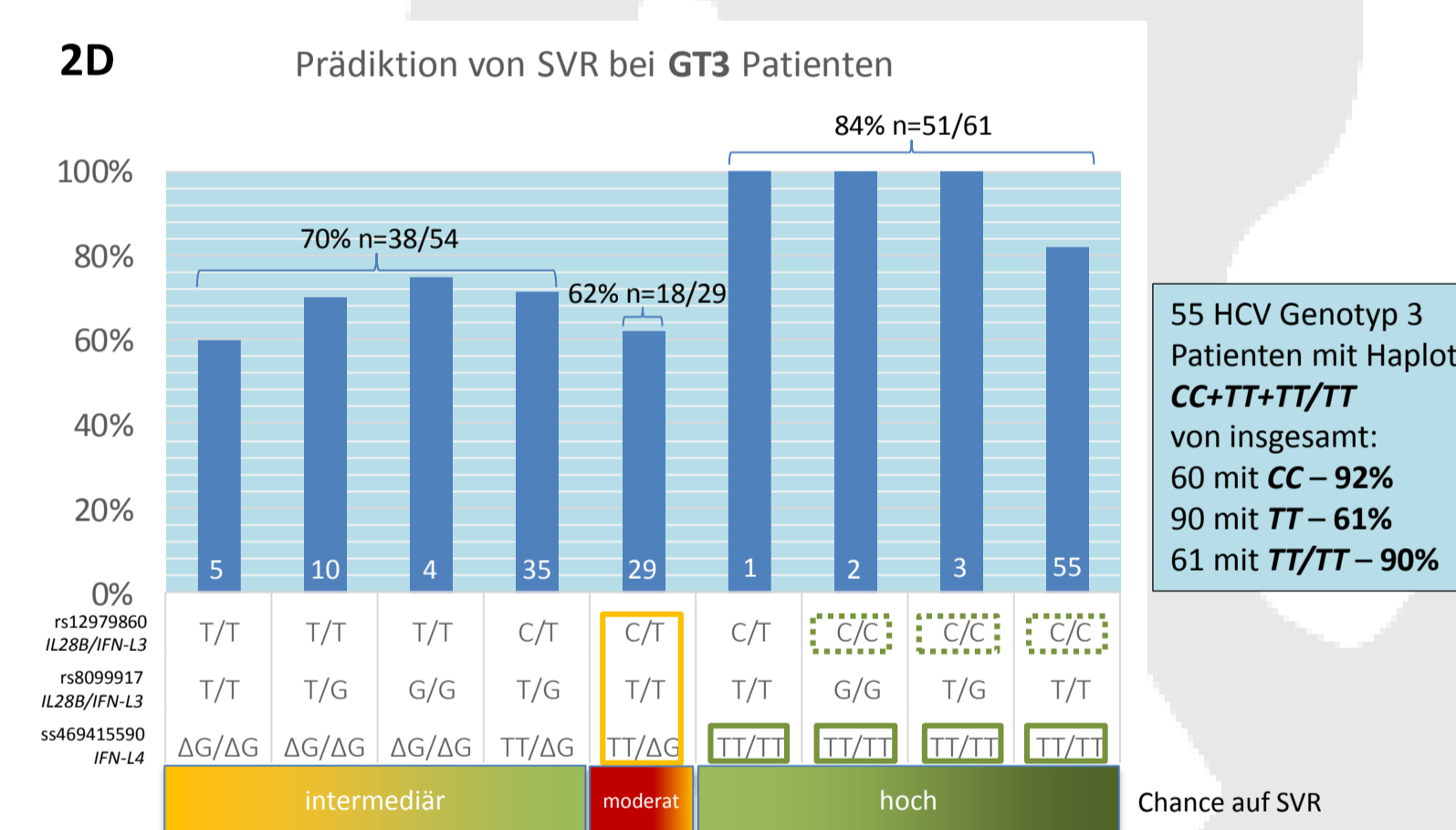
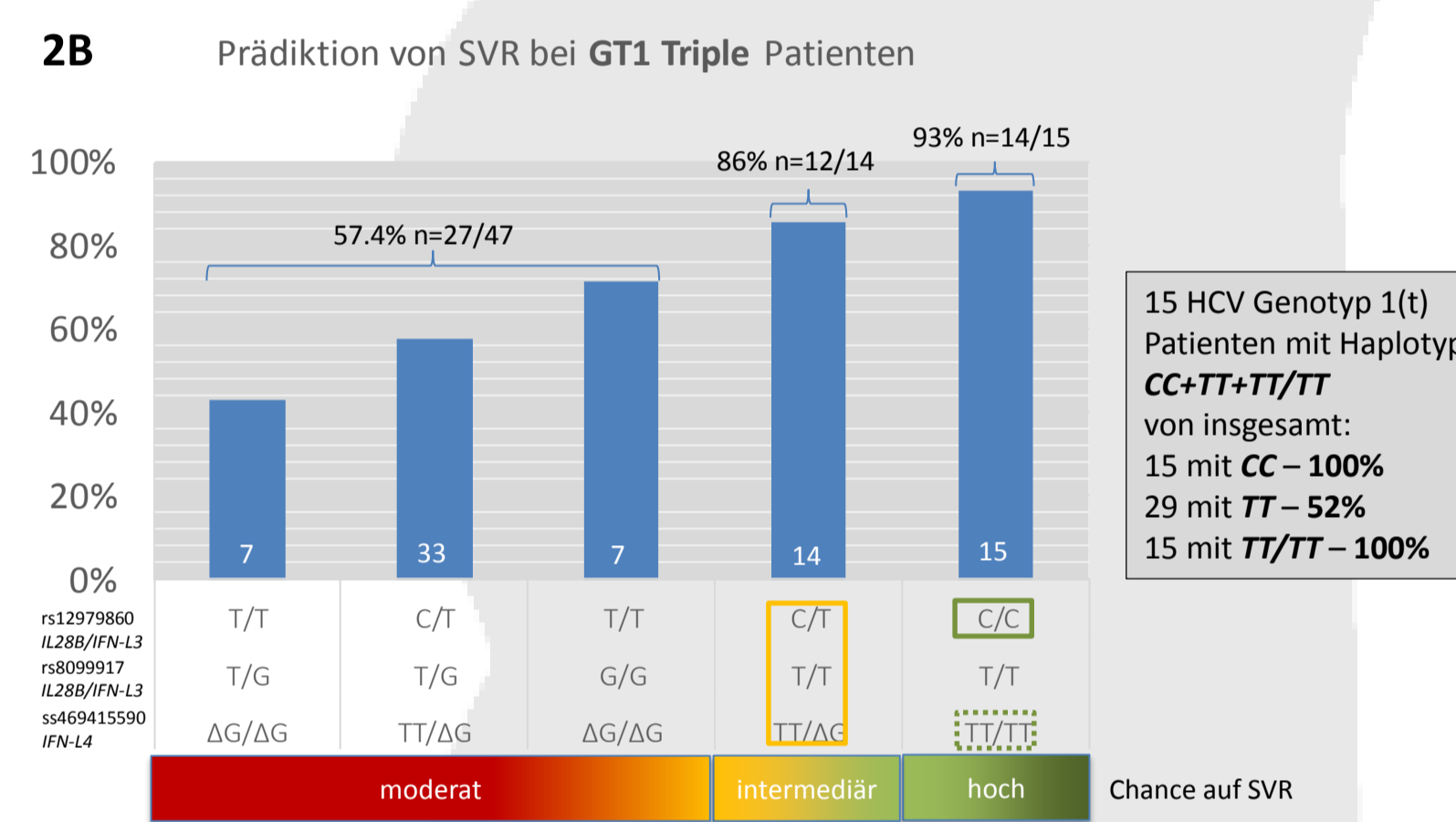
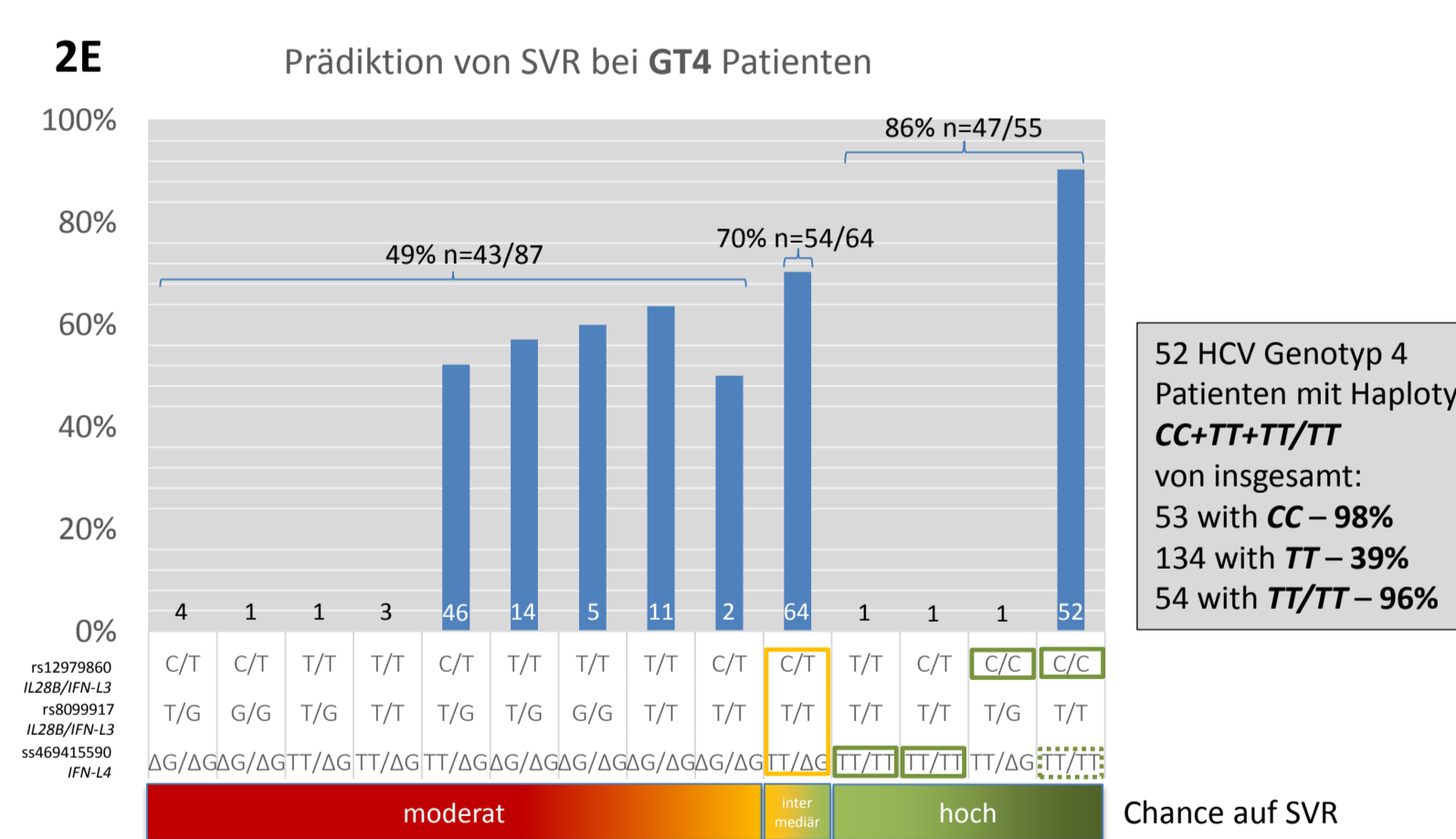
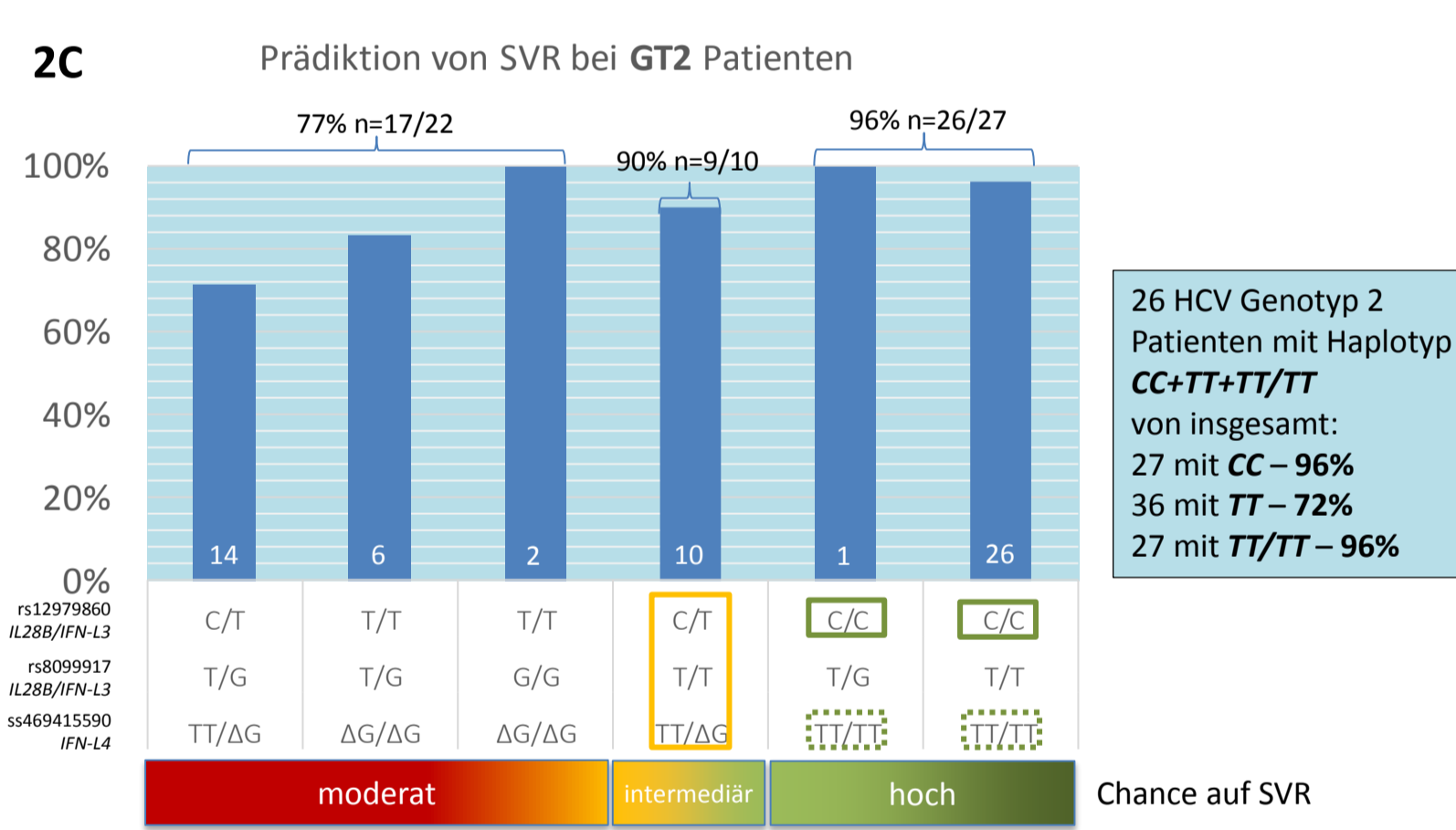
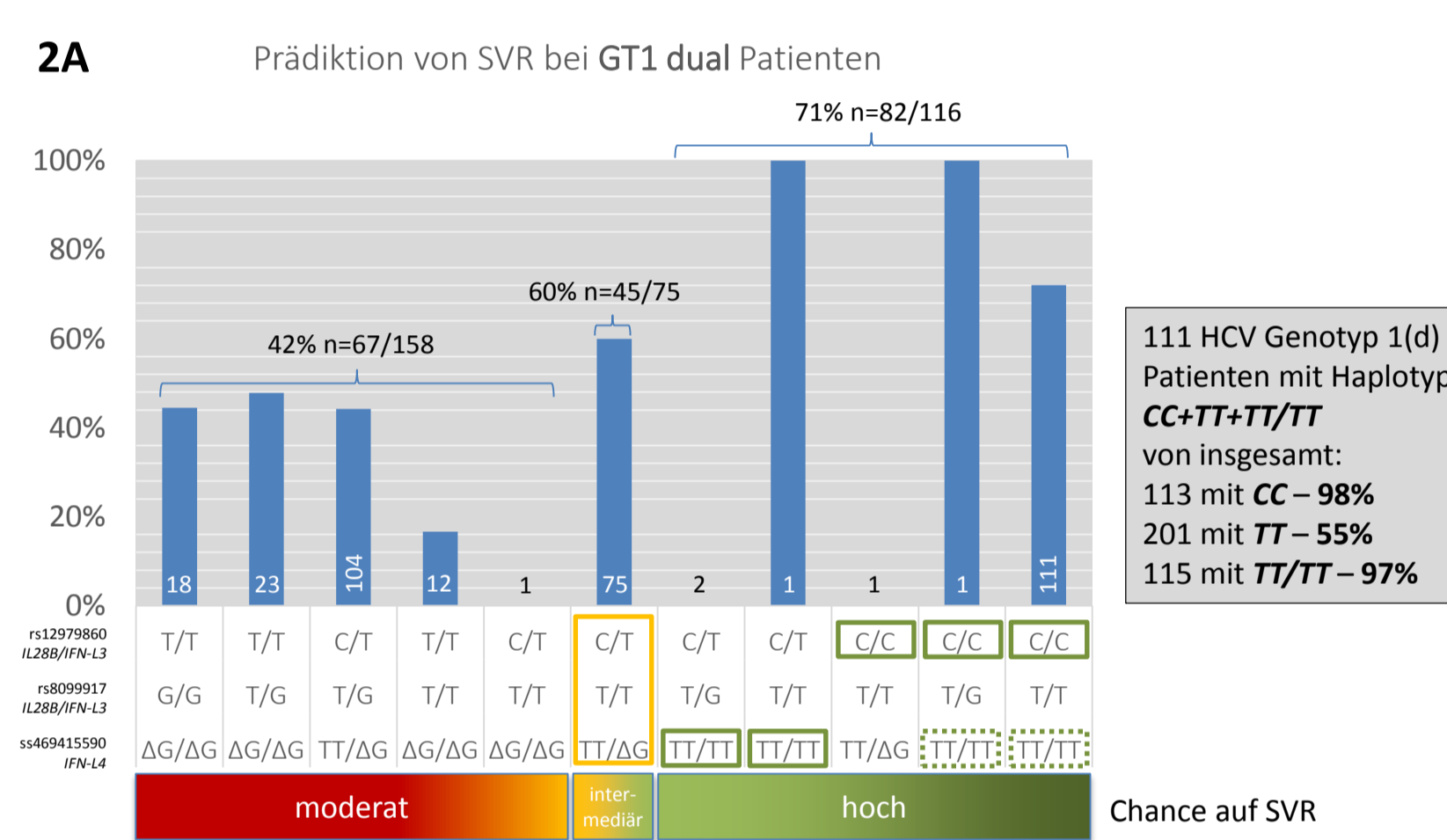
- Optimierung der Vorhersage des Therapieansprechens bei Patienten mit chronischer HCV Genotyp 1 (n=385), 2/3 (n=267) und 4 (n=197) Infektion, welche mit PEG-IFN α /Ribavirin oder TVR+PEG-IFN α /Ribavirin (n=79) behandelt wurden, durch die kombinierte Analyse von *IL28B* und *IFN-L4* Polymorphismen. Die Verteilung der vorteilhaften SNPs ist in Abb. 1 dargestellt.
- Kontrollen: Gesunde Personen aus Deutschland (n=283) und Ägypten (n=96)
- Genotypisierung von *IL28B* rs12979860 mittels custom-designed TaqMan[®] SNP Genotyping Assay
- Genotypisierung von *IL28B* rs8099917 mittels inventoried TaqMan[®] SNP Genotyping Assay
- Genotypisierung von *IFN-L4* ss469415590 mittels custom-designed TaqMan[®] SNP Genotyping Assay

ZIEL: Der Nutzen einer kombinierten Beurteilung von *IL28B* und *IFN-L4* Polymorphismen für die Prädiktion des Therapieansprechens in HCV Genotyp 1, 2, 3 und 4 infizierten Patienten, die mit Telaprevir (TVR) und/oder (pegyliertem) Interferon alpha (PEG-IFN α)/Ribavirin behandelt wurden, soll in diesem Projekt untersucht werden.

Ergebnisse

HCV Genotyp 1, Dual-Therapie (Abb. 2A)

- alle drei vorteilhaften SNPs (C/C, T/T und TT/TT) weisen einzeln eine hohe Korrelation mit SVR auf ($p < 0.001$).
- Bei 98% kommt der *IL28B* rs12979860 C/C Genotyp in Kombination mit *IL28B* rs8099917 T/T und *IFN-L4* ss469415590 TT/TT vor.
- Mit 71% SVR Rate (n=82/116), ist die Chance auf SVR am höchsten mit rs12979860 C/C oder ss469415590 TT/TT.



Abbildungen 2A-2E:

Prädiktion von SVR bei HCV infizierten Patienten ausgehend von Interferon-lambda Wirtsgenotypen und deren Gruppierung.

Abbildung 2A:

HCV Genotyp 1 Patienten, behandelt mit Dual-Therapie (PEG-IFN/RBV).

Abbildung 2B:

HCV Genotyp 1 Patienten, behandelt mit Triple-Therapie (TVR/PEG-IFN/RBV).

Abbildung 2C:

HCV Genotyp 2 Patienten.

Abbildung 2D:

HCV Genotyp 3 Patienten.

Abbildung 2E:

HCV Genotyp 4 Patienten.

In den farbigen Boxen ist der Anteil des Haplotyps CC+TT+TT/TT bei allen Patienten mit rs12979860 CC, rs8099917 TT und/oder ss469415590 TT/TT dargestellt.

HCV Genotyp 1, Triple-Therapie (Abb. 2B)

- Alle *IL28B* rs12979860 C/C Träger, besitzen auch die vorteilhaften *IL28B* rs8099917 und *IFN-L4* ss469415590 Genotypen (93% SVR).
- 86% SVR Rate bei rs8099917 T/T zusammen mit rs12979860 C/T und ss469415590 TT/ Δ G
- 57% SVR Rate bei allen anderen Kombinationen (n=27/47)

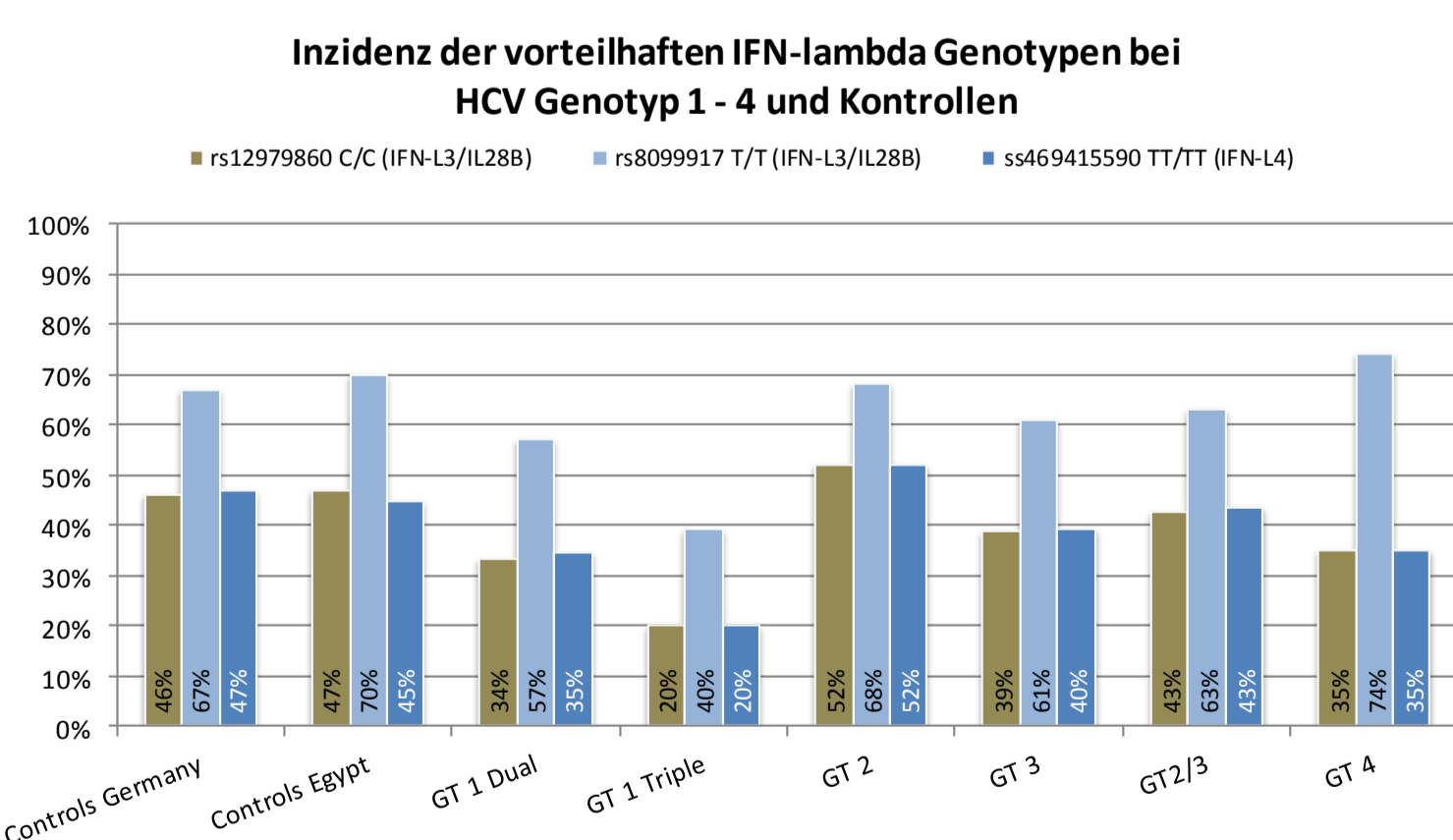


Abbildung 1: Häufigkeit von Interferon-lambda Genotypen bei unterschiedlichen Kohorten.

HCV Genotyp 2 (Abb. 2C)

- Kein Interferon-lambda SNP ist signifikant mit SVR assoziiert.

HCV Genotyp 3 (Abb. 2D)

- IFN-L4* ss469415590 TT/TT als einzige Variante mit SVR assoziiert ($p=0.046$).
- C/T+T/T+TT/ Δ G ist anderen Haplotypen nicht überlegen.

Schlussfolgerung

- Sehr hohe (92% - 100%) Co-Inzidenz aller drei günstigen Interferon-lambda Genotypen (*IL28B* rs12979860 C/C - rs8099917 T/T - *IFN-L4* ss469415590 TT/TT) in einer europäischen Population.
- Die höchsten SVR Raten sind mit dem günstigen *IL28B* rs12979860 C/C und/oder *IFN-L4* ss469415590 TT/TT Genotyp assoziiert (71% - 96%).
- Die zweitbeste Chance auf SVR resultiert vom günstigen rs8099917 T/T Genotyp in Kombination mit den intermediären C/T und TT/ Δ G Haplotypen (*IL28B* rs12979860 + *IFN-L4* ss469415590).
- Alle anderen Haplotypen sind assoziiert mit einer moderaten SVR Rate (42% - 57% bei HCV Genotyp 1 und 4 Patienten; 70% - 77% bei HCV Genotyp 2 und 3 Patienten).