

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie zusammengefasst**

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2012; 10 (2), 37-40*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Für Sie zusammengefasst

N. Hasenöhr

## ■ Hepatitis C: Bessere Heilungschancen mit neuen Therapieregimes

Bisher war die Kombination eines pegylierten Interferons (PEG-IFN) mit Ribavirin (RBV; die Kombination abgekürzt als P/R) die Standardtherapie bei chronischer Hepatitis C. Damit ließ sich insgesamt – jedoch nach HCV-Genotyp unterschiedlich – bei nicht vorbehandelten Patienten eine Heilungsrate von ca. 50 % erzielen. Bei Patienten, die auf eine vorherige IFN-basierte Therapie nicht angesprochen haben, sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder HIV-Koinfektion ist das Standardregime weniger wirksam. Nun hat jedoch auch auf dem Gebiet der HCV-Therapie die Ära der „Direct-Acting Antivirals“ (DAA) begonnen, wie in einem rezenten Review beschrieben wird [1].

### Proteasehemmer nun zugelassen

Bei den ersten DAA, die nun auf den Markt gekommen sind, handelt es sich um Hemmer der NS3/A4-Protease des HCV, eines Enzyms, das wichtig für die posttranslationale Verarbeitung des viralen Polyproteins ist. Beide Proteasehemmer, Boceprevir und Telaprevir (beide Substanzen sind nur für den HCV-Genotyp 1 zugelassen), haben allerdings eine niedrige Resistenzschwelle und können daher nicht als Monotherapie gegeben werden. Vielmehr zeigte sich die größte Wirksamkeit, wenn diese Substanzen als Dreifachkombination mit PEG-IFN und RBV verabreicht wurden. Dabei zeigten sich bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 sowohl höhere Heilungsraten als auch die Möglichkeit, bei manchen Patienten die Therapiedauer zu verkürzen.

### Therapienaive Patienten

Die SPRINT-2-Studie mit Boceprevir plus P/R vs. Placebo plus P/R zeigte bei therapienaiven Patienten SVR-Raten („Sustained Virological Response“) von 63–68 % vs. 38 % unter Placebo ( $p < 0,001$ ) [2]. Je früher das virologische Ansprechen erfolgte, desto besser waren die Heilungschancen. Allerdings zeigten sich gewisse ethnische Unterschiede. Bei nicht-schwarzen Patienten war es ohne Wirkungsverlust möglich, die Therapiedauer bei gutem Ansprechen von 48 auf 28 Wochen zu verkürzen („Response-Guided Therapy“; SVR-Raten 67 % vs. 68 %).

Auch in der ADVANCE-Studie mit Telaprevir plus P/R vs. Placebo plus P/R zeigten sich unter dem Proteasehemmer SVR-Raten von 69–75 % vs. nur 44 % unter Placebo ( $p < 0,001$ ) [3]. Patienten, die Telaprevir 12 Wochen lang erhielten, zeigten höhere SVR-Raten als jene, die es nur 8 Wochen lang bekamen. In einer zweiten Studie, ILLUMINATE, zeigte sich wiederum, dass es bei Patienten, die ein schnelles und andauerndes virologisches Ansprechen (eRVR) zeigten, möglich ist, die Therapiedauer ohne Wirkungsverlust von 48 auf 24 Wochen zu verkürzen [4].

### Vorbehandelte Patienten

In der RESPOND-2-Studie mit Boceprevir fanden sich insgesamt SVR-Raten von 59–66 % unter Boceprevir/P/R vs. 21 %

unter Placebo/P/R (für vorherige Relapser 61–67 % vs. 22 %, für vorherige Non-Responder 40–52 % vs. 7 %) [5]. Hier waren die SVR-Raten für Patienten, die 48 Wochen lang behandelt wurden, höher (aber nicht signifikant höher) als für Patienten, die nach Response therapiert wurden.

Auch in der REALIZE-Studie mit Telaprevir/P/R vs. Placebo/P/R fanden sich insgesamt SVR-Raten von 64–66 % vs. 17 % (bei früheren Relapsen 83–88 % vs. 24 %, bei früheren Teilrespondern 54–59 % vs. 15 % und bei früheren Non-Respondern 29–33 % vs. 5 %) [6].

### Unterschiede beim PEG-IFN

Es gibt nur eine einzige Studie, in der sowohl IFN- $\alpha$ 2a als auch IFN- $\alpha$ 2b (jeweils plus RBV) eingesetzt wurden, und zwar jeweils entweder in Kombination mit Telaprevir oder mit Placebo [7]. Dem Studiendesign zufolge konnten Patienten, die zwischen Woche 4 und Woche 20 keine nachweisbare HCV-RNA aufwiesen, die Therapie nach 24 Wochen beenden. In den Gruppen, die mit IFN- $\alpha$ 2a behandelt wurden, war dies bei 74 %, unter IFN- $\alpha$ 2b bei 62 % der Fall. Auch die SVR-Raten waren unter IFN- $\alpha$ 2a numerisch, aber nicht statistisch signifikant besser als unter IFN- $\alpha$ 2b.

### Nebenwirkungen

Boceprevir ist mit einer erhöhten Inzidenz von Anämie und Dysgeusie (Geschmacksstörungen) verbunden, Telaprevir mit einer erhöhten Inzidenz von Exanthenen und Anämie.

### Fazit

Insgesamt sind die Verbesserungen durch die Dreifachkombinationen vor allem auf eine wesentliche Reduktion der Relapseraten zurückzuführen, aber auch auf eine verbesserte virologische Kontrolle und verbesserte Ansprechraten am Ende der Behandlung. Noch nicht ganz geklärt ist die Frage, ob alle Patienten – auch jene, die sehr schnell auf die initiale alleinige Gabe von P/R, wie dies in einigen Boceprevir-Studien gemacht wurde, ansprechen – wirklich eine Dreierkombination brauchen.

### Literatur:

1. Ferenci P, Reddy KR. Impact of HCV protease-inhibitor-based triple therapy for chronic HCV genotype 1 infection. *Antivir Ther* 2011; 16: 1187–201.
2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
4. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.
5. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.
6. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
7. Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alpha-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 459–68.

## ■ Kommentar

Peter Ferenci, Wien

### Neuigkeiten werden sehr schnell inaktuell:

#### Stand der Therapie der chronischen Hepatitis C 2012

Hepatologen und ihre Patienten mit chronischer Hepatitis C haben jahrelang auf die neuen, wirkungsvollen antiviralen Medikamente gewartet. Jetzt sind sie verfügbar (Boceprevir [Victrelis®]; Telaprevir [Incivo®] in Kombination mit pegyliertem Interferon + Ribavirin) und die Kosten werden von der Krankenkasse übernommen. Beide Medikamente haben die Heilungschancen von Patienten mit Genotyp 1 verbessert. Trotzdem: Statt in Jubel zu verfallen, sind wir gar nicht glücklich mit diesen Medikamenten und warten auf neue Entwicklungen. Das Hauptproblem ist, dass jene Patienten, die dringend eine Therapie benötigen (Patienten mit Leberzirrhose und solche nach Lebertransplantation), diese Therapie nicht oder nur sehr schlecht vertragen. In Österreich haben wir bereits 2 Todesfälle bei Patienten mit Leberzirrhose unter der Tripletherapie beobachtet, beide durch septische Komplikationen durch die Nebenwirkungen von pegyliertem Interferon. Ähnliche Beobachtungen wurden bei einem großen Patientenkollektiv

in Frankreich gemacht. Andererseits haben Patienten mit milder, nicht fortgeschrittener chronischer Hepatitis keinen unmittelbaren Therapiebedarf bzw. können mit der „alten“ Standardtherapie (pegyliertes Interferon + Ribavirin) genauso erfolgreich behandelt werden (junge Patienten, mit dem C/C-IL28B-Genotyp und niedriger Viruslast). Für Patienten mit Genotyp 2–6 gibt es derzeit überhaupt keine Alternative zu pegyliertem Interferon + Ribavirin. Die optimale Therapiegruppe für eine Tripletherapie sind Relapser auf eine Vortherapie mit pegyliertem Interferon + Ribavirin.

Vom 18.–22. April 2012 fand der Europäische Leberkongress in Barcelona statt, wo sich ein kompletter Paradigmenwechsel anbahnte. Das Ziel ist eine interferonfreie Therapie mit 12 Wochen Dauer und Heilungsraten von > 90 %. Solche Medikamentenregimes wurden von den Firmen Gilead, Bristol-Myers-Squibb und Abbott vorgestellt, mit den ersten Zulassungen wird für 2013 gerechnet. Somit gilt die neue Tripletherapie bereits als überholt. Wir trösten die Patienten bereits mit den Aussichten auf eine kurze, nebenwirkungsarme und sehr effektive Therapie und empfehlen ihnen, mit der Therapie zuzuwarten. Die Geschwindigkeit des Fortschritts ist unerwartet rasant und was 2011 toll war, wird 2012 bereits zum „alten Hut“.

---

# Für Sie zusammengefasst

H. Baminger

## ■ Global Investigation of therapeutic DEcisions in HCC and Of its treatment with sorafeNIB (GIDEON): impact of liver dysfunction on sorafenib treatment in Europe

Mathurin P, Castells L, Bodoky G, et al. Poster: 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 18–22, 2012, Barcelona, Spain; # 1021.

## ■ Real-world management of HCC with sorafenib and TACE in Europe from GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in HCC and Of its treatment with sorafeNIB)

Stål P, Hubert A, Daniele B, et al. Poster: 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 18–22, 2012, Barcelona, Spain; # 1034.

### Einleitung

GIDEON ist die größte, laufende, globale, prospektive nicht-interventionelle Studie unter praktischen klinischen Bedingungen bei Patienten mit einem nicht-resezierbaren Leberzellkarzinom (HCC), welche Sorafenib erhalten.

Durch GIDEON erhält man Daten aus der täglichen klinischen Praxis im Hinblick auf verschiedene Settings und Patientengruppen, welche mit Sorafenib behandelt werden. Dies ist von besonderem Wert in Populationen mit limitiertem Datenmaterial, z. B. bei Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh [CP] B) oder bei Patienten mit HCC im intermediären Stadium, bei denen die transarterielle Chemoembolisation (TACE) die Standardbehandlung darstellt.

### Methode

Die Details zum Studiendesign wurden bereits von Lencioni et al. [1] publiziert. Entsprechend dem Protokoll war die zweite Zwischenanalyse geplant, wenn > 1500 Patienten eine Behandlung über ≥ 4 Monate erhalten hatten. Die „safety population“ inkludierte Patienten, welche ≥ 1 Dosis Sorafenib erhalten hatten und ≥ 1 Bewertung seit Beginn der Behandlung unterzogen wurden. Bei der Aufnahme in die Studie wurden die demographischen Daten der Patienten, ihre Anamnese, Krankheiten und deren Behandlung erfasst. Bei allen Follow-up-Untersuchungen wurden Sorafenib-Dosierung, Begleitmedikation, Performancestatus, Leberfunktion, Nebenwirkungen sowie die Wirksamkeit erfasst.

Von insgesamt 1571 Patienten wurden 588 in Europa behandelt, welche ein Durchschnittsalter von 67 Jahren aufwiesen (19–94 Jahre), 83 % davon waren Männer. Bei 10 % von ihnen konnte kein CP-Status erhoben werden und nur 2 % hatten einen CP-C-Status, der Fokus liegt hier auf CP-A und CP-B. Bei Beginn der Sorafenib-Behandlung waren 53 % der Patienten im Stadium C der „Barcelona Clinic Liver Cancer“- (BCLC-) Klassifikation. Die meisten Patienten erhielten eine Startdo-

sierung von 800 mg Sorafenib, die tägliche Dosierung lag im Median bei 746 mg.

### Ergebnisse

#### Einfluss einer Leberdysfunktion auf die Sorafenib-Behandlung

Die mediane tägliche Dosis war bei CP-A und CP-B gleich, die Behandlungsdauer war in der CP-A-Gruppe allerdings länger (über beide Gruppen ø 14 Wochen). In dieser zweiten Zwischenanalyse sind keine unerwarteten Nebenwirkungen aufgetreten. Das Sicherheitsprofil von Sorafenib in der Real-life-Anwendung entspricht jenem in der SHARP-Zulassungsstudie [2]. Der Vergleich Sorafenib-assoziiierter Nebenwirkungen zwischen der CP-A- und der CP-B-Gruppe zeigte in der CP-B-Gruppe keine höhere Inzidenz. Jedoch war die Inzidenz von Nebenwirkungen, welche einen Abbruch der Sorafenib-Behandlung verursachten, schweren Nebenwirkungen und schweren Sorafenib-assoziierten Nebenwirkungen in der CP-B-Kohorte höher.

#### Sorafenib und TACE

Vor der Einführung von Sorafenib war TACE die am meisten verbreitete lokoregionale Behandlung. Von 257 Patienten, welche vor der Sorafenib-Behandlung eine lokoregionale Behandlung erhalten hatten, hatten 186 TACE (Anzahl der Zyklen: 1–8, Median: 2) bekommen (32 % der „safety population“). Nur 4 % der Patienten erhielten eine begleitende TACE-Behandlung. Diese Patienten waren bei Therapiebeginn meist im BCLC-Stadium B und etwas jünger. Wie die Daten zeigen, wurden viele der Sorafenib-Patienten zuvor mit TACE behandelt, während nur eine geringe Anzahl an Patienten eine begleitende TACE-Behandlung erhielt. Im Vergleich zeigten sich bei Patienten mit TACE-Behandlung (zuvor und begleitend) Sorafenib-assoziierte Nebenwirkungen öfter als bei solchen ohne TACE-Behandlung. Jedoch waren höhergradige Nebenwirkungen über alle Gruppen ähnlich verbreitet. Eine längere begleitende TACE-Behandlung könnte bei Patienten zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen geführt haben.

### Zusammenfassung

Die zweite Zwischenanalyse erlaubt einen wertvollen Einblick in die Sorafenib-Dosierungsstrategie in Europa und die Sicherheit bei Leberzellkarzinompatienten im CP-B-Status in der klinischen Praxis. Obwohl die Wirksamkeitsdaten interessante Ergebnisse zeigen, handelt es sich bei den präsentierten Daten um eine Zwischenauswertung und sie sollten daher vorsichtig interpretiert werden, insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse bei Patienten, welche mit Sorafenib und TACE behandelt werden, da die Patientenzahl hier nur sehr niedrig ist.

---

### Literatur:

1. Lencioni R, Marrero J, Venook A, et al. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNIB (GIDEON) study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1034–41.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)