

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Fallbericht: Peginterferon plus
Ribavirin durch 110 Wochen bei
einem Patienten mit chronischer
Hepatitis C Genotyp 1 und sehr
langsamem virologischem Ansprechen**

Ordubadi P, Gschwantler M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (4), 32-33

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

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

Member of the 

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

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

Peginterferon plus Ribavirin durch 110 Wochen bei einem Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 und sehr langsamem virologischem Ansprechen

P. Ordubadi, M. Gschwantler

■ Einleitung

Die chronische Hepatitis C stellt nach wie vor ein ernstes medizinisches Problem dar. Schätzungsweise sind weltweit 200 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Zurzeit ist die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C bei Infektion mit dem Genotyp 1 eine 48-wöchige Kombinationstherapie aus Peginterferon und Ribavirin. Mit dieser Standardtherapie haben Patienten, die mit Genotyp 1 infiziert sind, eine 40–50%ige Chance auf „Heilung“ („sustained virologic response“ [SVR]) [1–3]. Von einer SVR wird gesprochen, wenn 24 Wochen nach Therapieende keine HCV-RNA im Serum nachweisbar ist. Die Viruskinetik zu Beginn der Therapie ist der derzeit beste Parameter zur frühzeitigen Abschätzung der Erfolgsaussichten der Behandlung: Ein frühes Ansprechen der Therapie, d. h. eine negative HCV-RNA im Serum bereits zu Woche 4 („rapid virologic response“), ist mit einer sehr hohen Chance auf eine SVR assoziiert und erlaubt – insbesondere bei schlechter Verträglichkeit – eine Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen [4, 5]. Im Gegensatz dazu wird empfohlen, bei Patienten, die auf die Therapie langsam ansprechen („partial early virologic response“: HCV-RNA zu Woche 12 positiv, aber Abfall $\geq 2 \log^{10}$), die Therapie auf 72 Wochen zu verlängern [6]. Da mehrere Studien gezeigt haben, dass Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 24 nur eine 0,8–2%ige Chance auf eine SVR haben, wird zurzeit empfohlen, in diesen Fällen die Therapie bereits zu Woche 24 zu stoppen [4, 7]. Jedoch wurde in diesen Studien die Standardtherapie für eine Dauer von „lediglich“ 48 Wochen verabreicht und es ist daher nicht auszuschließen, dass auch ein Teil der Patienten, die zu Woche 24 HCV-RNA-positiv sind, durch eine längere Therapiedauer geheilt werden könnte.

Vor Kurzem publizierten wir im Scandinavian Journal of Gastroenterology [8] einen Fallbericht über einen Patienten, der erst nach 7 Monaten Standardtherapie erstmals HCV-RNA-negativ wurde, nach 72 Wochen Therapie relapsierte, aber schließlich durch eine neuerliche Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin über mehr als 2 Jahre „geheilt“ werden konnte.

■ Fallbericht

Ein 40-jähriger Patient mit einer positiven Anamnese für intravenösen Drogenabusus von 1980–1992 und chronischer Hepatitis C Genotyp 1 wurde im Juni 2002 an unsere Leberambulanz überwiesen. Seit 1992 war der Patient stabil mit Methadon substituiert. Eine Leberpunktion zeigte das histologische Bild einer Fibrose im Stadium 4 nach Metavir-Score, die

Viruslast vor Therapiebeginn betrug $6,2 \times 10^4$ IU/ml (Cobas Amplicor HCV-Monitor®-Test, v. 2.0; Roche, Basel). Im August 2002 wurde der Patient in eine randomisierte Studie eingeschlossen und erhielt eine Kombinationstherapie aus Peginterferon- α -2a 180 μ g/Woche (Pegasys®, Roche) plus Ribavirin 1200 mg/Tag (Copegus®, Roche) plus Amantadin 100 mg 2x/die (PK-Merz®, Merz) [9]. Da die qualitative PCR (Cobas Amplicor HCV-Test, v. 2.0; Roche) zu Woche 12 und 24 positiv war, wurde die Therapie im Rahmen der Studie beendet. Da das Virus jedoch zu Woche 28 im Serum nicht mehr nachweisbar war, wurde die Standardtherapie mit Peginterferon- α -2a und Ribavirin bis Woche 72 fortgesetzt. Während der Behandlungsphase blieb das Virus unter der Nachweisbarkeitsgrenze, doch kurz nach Therapieende relapsierte der Patient.

Wegen der histologisch nachgewiesenen Leberzirrhose und seines jungen Alters wurde auf Wunsch des Patienten im Oktober 2005 eine zweite Therapie mit Peginterferon- α -2a 180 μ g/Woche und Ribavirin 1200 mg/Tag begonnen. Vor Therapiebeginn betrug die Viruslast $1,6 \times 10^6$ IU/ml. Zu Woche 12 war die Viruslast auf $6,8 \times 10^3$ IU/ml gesunken. Zu Woche 28 war das Virus erstmals im Serum nicht nachweisbar. Die Behandlung wurde bis Woche 110 fortgesetzt. Zu den Zeitpunkten 1, 3, 6, und 12 Monate nach Therapieende war kein Virus im Serum nachweisbar. Abgesehen von einer leichten Depression und einem einmaligen Krampfanfall wurde die Therapie ohne schwerwiegende Nebenwirkungen und ohne Dosisreduktionen vom Patienten toleriert.

■ Diskussion

Dieser Fallbericht unterstützt die Hypothese, dass eine sehr lange Suppression des Virus unter die Nachweisbarkeitsgrenze notwendig ist, um eine SVR bei Patienten zu erreichen, die sehr langsam auf die Standardkombinationstherapie ansprechen [7]. Offensichtlich dürfte eine Therapieverlängerung auf 72 Wochen bei Patienten, die kurz nach Monat 6 erstmals HCV-RNA-negativ werden, zu kurz sein, während – zumindest in dem von uns publizierten Fall – eine 2-jährige Therapie erfolgreich war.

Für Nonresponder auf die derzeitige Standardtherapie werden dringend neue Therapiekonzepte benötigt, da bei diesen Patienten eine Zweittherapie mit Peginterferon plus Ribavirin über 48 oder 72 Wochen nur in einem geringen Prozentsatz erfolgreich ist [10]. Erste Daten zu Telaprevir – einem Proteasehemmer – sind in diesem Zusammenhang sehr vielversprechend: In einer randomisierten klinischen Studie konnte mit einer Therapie aus Peginterferon plus Ribavirin plus Telapre-

vir über 12 Wochen, gefolgt von Peginterferon plus Ribavirin über weitere 12 Wochen immerhin bei 39 % der Patienten, die auf eine Standardtherapie eine Nonresponse zeigten, eine SVR erzielt werden [11]. Leider ist damit zu rechnen, dass Proteasehemmer außerhalb von klinischen Studien in Österreich erst in 2–3 Jahren verfügbar sein werden, sodass für Patienten, die nicht in klinische Studien eingeschlossen werden können, bis auf Weiteres keine neuen Substanzen zur Verfügung stehen.

Der beschriebene Fall zeigt, dass bei ausgewählten Patienten mit sehr langsamem viralem Ansprechen auf die Standardtherapie (erste negative HCV-RNA im Serum kurz nach Monat 6), und bei denen aufgrund ihres jungen Alters und einer bereits sehr fortgeschrittenen Fibrose nicht auf die Zulassung von neuen Substanzen gewartet werden kann, eine Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin über 2 Jahre erwogen werden kann.

Literatur:

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2 plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
2. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
4. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi

A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virologic responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425–33.

5. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Stauer K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451–8.

6. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688–94.

7. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–52.

8. Ordubadi P, Gschwantler M. Peginterferon plus ribavirin over two years may be successful in patients with chronic hepati-

tis C and a very slow virologic response. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1150–1.

9. Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R, Datz C, Stauber R, Steindl-Munda P, Kessler HH, Klingler A, Gangl A; Austrian Hepatitis Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2006; 44: 275–82.

10. Cammà C, Cabibbo G, Bronte F, Enea M, Licata A, Attnasio M, Andriulli A, Craxi A. Retreatment with pegylated interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon plus ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009; 51: 675–81.

11. Manns M, Muir A, Adda N, Jacobson I, Afdhal N, Heathcote J, Zeuzem S, Reesink H, Terrault N, Bsharat M, George S, McHutchison J, Di Bisceglie A. Telaprevir in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE-3 Study. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl 1): S379.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Michael Gschwantler

4. Medizinische Abteilung

Wilhelminenspital

A-1160 Wien

Montleartstraße 37

E-Mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

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](#)