

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Aktuelles: Neue Therapien der
chronischen Hepatitis C: Prädiktive
Faktoren für den Therapieerfolg**

Hofer H, Ferenci P

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2012; 10 (4), 32-34

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

Neue Therapien der chronische Hepatitis C: Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg

H. Hofer, P. Ferenci

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat in den vergangenen Jahren deutliche Veränderungen erfahren. Vor allem die Einführung der Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, als erste Vertreter der direkt antiviral wirksamen Substanzen, hat die Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten grundlegend modifiziert und die Heilungsraten in diesem Patientenkollektiv weiter verbessert [1–4].

Parallel zur Weiterentwicklung der antiviralen Therapie wurde auch eine Reihe von Faktoren identifiziert, die den Therapieerfolg beeinflussen und somit eine frühzeitige Abschätzung der Erfolgsaussichten ermöglichen. Diese frühe Einschätzung ist insofern von Bedeutung, da die Dreifachtherapie neben der verbesserten Effektivität ein höheres Nebenwirkungsprofil besitzt und auch kostenintensiver ist. Eine sorgfältige Indikationsstellung und Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Einleitung bzw. Fortführung der Therapie ist notwendig und kann durch richtige Interpretation von prädiktiven Faktoren unterstützt werden. Prädiktive Faktoren ermöglichen somit eine Individualisierung der antiviralen Therapie. Sie können einerseits in Virus-, Wirts- und therapieassoziierte Faktoren unterteilt werden, andererseits in Faktoren, die bereits vor Beginn der antiviralen Therapie vorliegen (Baseline- oder Pre-treatment-Faktoren) oder in der frühen Phase der bereits begonnenen antiviralen Therapie identifiziert werden können (On-treatment-Faktoren).

■ Virusassoziierte prädiktive Faktoren

Virusgenotyp bzw. -subtyp

Durch die Dominanz der Entwicklungen bei der HCV-Genotyp-1-Infektion ist die Bedeutung des Virusgenotyps zuletzt etwas in den Hintergrund getreten. Der Virusgenotyp ist jedoch weiterhin ein zentral prädiktiver Faktor: So sind die Ausheilungsraten der Peginterferon/Ribavirin-Kombinationstherapie bei HCV-Genotyp 2 und 3 substanziell höher als bei Genotyp 1 und 4. Bei HCV-Genotyp 2 werden Eradikationsraten von bis zu 90 % erreicht, wobei die Therapie bei diesem Genotyp bei guten prädiktiven Faktoren (niedrige Ausgangsviruslast, keine Zirrhose und gutes initiales Ansprechen [„Rapid virological response“, RVR]) auf 12–16 Wochen reduziert werden kann [5]. Leider macht die HCV-Genotyp-2-Infektion nur einen geringen Anteil der Patienten in Österreich aus.

Die Dreifachtherapie mit Proteasehemmern ist gegenwärtig nur für HCV-Genotyp-1-Patienten zugelassen. Für die antivirale Therapie in der Dreifachkombination mit Proteasehemmern hat auch der HCV-Subtyp (1a/1b) eine Bedeutung: In allen Studien schneidet der HCV-Genotyp 1b besser ab als der HCV-Genotyp 1a. Vor allem Patienten mit schlechter Interferonsensitivität, d. h. schlechtem Ansprechen während der Lead-in-Phase

(< 1 log Abfall nach 4 Wochen Peginterferon/Ribavirin-Therapie), zeigen unterschiedliche Heilungsraten hinsichtlich HCV-Genotyp 1a/1b (SPRINT-2: 43 % vs. 27 %; $p = 0,028$; RESPOND-2: 54 % vs. 20 %; $p < 0,001$, beide Studien kombiniert: 47 % vs. 25 %; $p < 0,001$). Auch bei vorbehandelten Patienten zeigt sich ein Unterschied hinsichtlich der beiden Subtypen, wobei hier, wie gepoolte Daten der REALIZE-Studie zeigen, der Unterschied stärker in partiellen Respondern (68 % vs. 47 %) und Nullrespondern (37 % vs. 27 %) als in Relapsen (88 % vs. 84 %) sein dürfte.

Resistenzentwicklung

Ein mögliche Erklärung für das unterschiedliche Outcome der HCV-Genotyp-1-Subtypen dürfte die unterschiedliche Frequenz hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzen („resistance-associated variant“ [RAV]) sein. So genügt etwa bei HCV-1a der Austausch eines Nukleotids im Codon 155, um eine Resistenz (R155K) und damit ein Sekundärversagen der Therapie zu verursachen. Weiters ist natürlich die Interferonsensitivität von entscheidender Bedeutung in der Entwicklung von Resistenzen, wie Daten aus SPRINT-2 schön veranschaulichen [1]. Patienten mit einem schlechten Ansprechen während der Lead-in-Phase zeigen eine deutlich höhere Frequenz einer Resistenzentwicklung als Patienten mit gutem Ansprechen während des Lead-in (49/95 [52 %] vs. 10/232 [4 %] bzw. 38/94 [40 %] vs. 13/231 [6 %]). Ursächlich ist hier in erster Linie die niedrige genetische Barriere der linearen Proteasehemmer verantwortlich. Bei fehlender Interferonsensitivität entsteht somit eine „funktionelle Monotherapie“ mit hoher Gefahr einer Resistenzentwicklung. Erfreulicherweise zeigen erste Daten, dass RAVs aufgrund der schlechten Replikationsfitness nur relativ kurz persistieren und damit nicht zwingend ein Problem für nachfolgende Therapien darstellen.

Ausgangsviruslast

Wie auch in der Kombinationstherapie ist eine hohe Ausgangsviruslast ungünstig für den Therapieerfolg mit der Dreifachkombination. Dies gilt sowohl für nicht vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten (SPRINT-2: OR [95%-CI]: 11,6 (1,5–87,8), ≤ 400.000 vs. > 400.000 , RESPOND-2: OR: 2,6 [0,8–8,9], ≤ 800.000 IU/ml bzw. > 800.000 IU/ml) [6].

Viruskinetik

Für die Therapie mit Proteasehemmern sind neue Termini hinsichtlich des frühen Ansprechens eingeführt worden. So ist der so genannte „extended rapid virological response“ (eRVR) für Telaprevir definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA von Woche 4 bis zur Woche 12 der Therapie. Sowohl in der ADVANCE- als auch der ILLUMINATE-Studie zeigten Patienten mit einem eRVR deutlich höhere SVR-Raten als Patienten, die dieses Kriterium des frühen Ansprechens nicht erreichten (89 % vs. 54 %, 92 % vs. 65 %).

Ein ausgesprochen wichtiges Kriterium des Ansprechens bzw. Nicht-Ansprechens auf die Therapie sind die so genannten „stopping rules“. Diese besitzen einen hohen negativ-prädiktiven Voraussagewert. So konnten in einer retrospektiven Analyse der Phase-III-Studien mit Telaprevir gezeigt werden, dass kein Patient mit einer Viruslast von > 1000 IU/ml zur Woche 4 einen SVR erreicht. Analog dazu ist für die Therapie mit Boceprevir eine Viruslast zur Woche 12 von > 100 IU/ml ein Kriterium für die Beendigung der Therapie [7]. Diese Abbruchkriterien sollten daher unbedingt beachtet werden, da eine Fortführung der antiviralen Therapie weder medizinisch noch ökonomisch zu rechtfertigen ist.

■ Wirtsassoziierte prädiktive Faktoren

Interleukin-28B-Genotyp

Insgesamt ist die Bedeutung des IL-28B-Genotyps in der Dreifachtherapie geringer als in der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine retrospektive Ausarbeitung der PROVE-2-Studie [8], die für Patienten mit IL-28B-C/C-Genotyp und einer Dreifachtherapie für 12 Wochen eine SVR-Rate von 100 % ergab. Diesbezüglich ist derzeit eine prospektive Studie bei Patienten mit IL-28B-C/C-Genotyp im Laufen.

Auswertungen aus den Boceprevir-Studien zeigten, dass ca. 50 % der T-Allel-Träger eine nicht nachweisbare HCV-RNA zu Woche 8 aufweisen. Dies ist ein klinisch durchaus relevanter Aspekt, da die Woche 8 bei der Dreifachtherapie mit Boceprevir ein Entscheidungszeitpunkt ist (eRVR) und somit bei ca. 50 % der T-Allel-Träger eine verlängerte Therapie notwendig ist.

Fibrosestadium

In Analogie zur Kombinationstherapie sprechen Patienten mit fortgeschrittener Fibrose schlechter auf die Dreifachtherapie an als Patienten mit frühen Stadien der Fibrose. Vor allem Patienten mit schlechtem Ansprechen während der Lead-in-Phase bzw. „null responders“ auf eine Vortherapie zeigen mit fortgeschrittener Fibrose nur bescheidene Ausheilungsraten: So ist das Outcome bei F3/F4-Patienten mit schlechtem Ansprechen in der Lead-in-Phase sowohl in der SPRINT-2- (37 % vs. 15 %; $p = 0,025$) als auch in der RESPOND-2- (41 % vs. 21 %, beide Studien zusammengefasst: 38 % vs. 17 %; $p = 0,007$) Studie schlechter als bei Patienten mit frühen Stadien der Fibrose. In der REALIZE-Studie wurden in der Re-Therapie bei Patienten mit Nullresponse auf die Vortherapie und Vorhandensein einer Leberzirrhose Ausheilungsraten von 14 % berichtet. Im Gegensatz dazu lag die SVR-Rate bei Patienten mit Zirrhose und Relapse auf die Vortherapie bei sehr guten 84 %. Das Vorhandensein einer Zirrhose in Kombination mit dem Wissen über das Ansprechen auf die Vortherapie ist somit ein entscheidender Prädiktor für die Re-Therapie mit einer Dreifachkombination.

Vortherapie

Ein zentraler Punkt in der Entscheidung über eine neuerliche antivirale Therapie mit Proteasehemmern bei Patienten, die bereits eine Therapie mit Peginterferon/Ribavirin versucht haben, ist das Ansprechen auf die Vortherapie. Ausheilungschancen bei Patienten mit einem Relapse auf die Vortherapie sind deutlich besser (75–88 %) als bei Patienten, die einen Non-

Response hatten (50–60 %) bzw. Nullresponder auf eine Vortherapie waren (30–40 %). Falls das Ansprechen auf die Vortherapie nicht eruierbar ist, erlaubt der „lead-in response“ eine Abschätzung des Therapieerfolges, wie Daten aus der RESPOND-2-Studie zeigen (31 % vs. 74 % SVR-Rate).

■ Therapieassoziierte Faktoren

Ribavirin-Dosis

Überraschend zeigten erste retrospektive Auswertungen, dass die Reduktion von Ribavirin – im Gegensatz zur Kombinationstherapie – in der Dreifachtherapie mit Proteaseinhibitoren keinen Einfluss auf die SVR-Raten hat. Auch der Zeitpunkt der Dosisreduktion dürfte keinen Einfluss auf die Ausheilungsraten haben, wie retrospektive Auswertungen aus ADVANCE und ILLUMINATE [9] ergaben. Die Hemmschwelle zur Ribavirin-Reduktion kann somit bei der Dreifachkombination mit Proteaseinhibitoren weiter unten angesetzt werden.

Compliance

Die antivirale Therapie ist nicht nur für den Hepatologen deutlich komplexer geworden, auch für die Patienten sind die Anforderungen gestiegen. So ist bei hoher Anzahl der täglichen Tabletten auch ein strikter Einnahmemodus zu beachten. Telaprevir sollte mit einer fettreichen Mahlzeit alle 8 Stunden in einer Anzahl von 6 Tabletten/Tag eingenommen werden. Die Therapie mit Boceprevir besteht aus 12 Tabletten pro Tag alle 8 Stunden. Zusätzlich muss Ribavirin in 12-Stunden-Intervallen eingenommen werden. Für eine erfolgreiche Therapie ist die genaue Einnahme essenziell, d. h. eine redundante Beratung ist daher empfehlenswert.

Interaktionen und Nebenwirkungen

Neue Therapien bringen auch neue Nebenwirkungen. Unbedingt zu beachten ist das erhöhte Risiko bei Patienten mit Zirrhose. Sowohl in der CUBIC-Studie als auch in der im österreichischen NPP zeigte sich bei Patienten mit Zirrhose im „real-life setting“ ein im Vergleich zu den Zulassungsstudien erhöhtes Nebenwirkungsprofil mit Therapieabbrüchen in ca. 15 % und einer Mortalität von 2 %, wobei hier vor allem Infektionen zu beachten sind. Weitere Nebenwirkungen betreffen in erster Linie die Haut. Hier ist auf eine ausreichende vorbeugende Hautpflege zu achten. Unbedingt zu beachten sind die zahlreichen Interaktionen, die für eine Therapie im Einzelfall ebenfalls limitierend sein können.

Zusammengefasst ist für die Dreifachkombination eine Reihe von prädiktiven Faktoren identifiziert, welche eine frühzeitige Einschätzung der Erfolgsaussichten der antiviralen Therapie ermöglichen. Sie erlauben somit eine Individualisierung der Therapie und sollten in jede Therapieentscheidung einfließen.

Literatur:

1. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
3. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al.; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al.; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.

5. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351.

6. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al.; SPRINT-2 and RESPOND-2 Investigators. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012; 143: 608.e5–618.e5.

7. Jacobson IM, Marcellin P, Zeuzem S, et al. Refinement of stopping rules during

treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. *Hepatology* 2012; 56: 567–75.

8. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al.; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839–50.

9. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al.; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.

Korrespondenzadresse:

*Ao. Univ.-Prof. Dr Harald Hofer
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: harald.hofer@meduniwien.ac.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](#)