

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Kongressbericht: Aktuelles zur  
Therapie der Hepatitis C**

Hasenöhr N

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2013; 11 (3), 34-36

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

# Aktuelles zur Therapie der Hepatitis C

N. Hasenöhr

Ein ÖGGH-Symposium\* befasste sich mit aktuellen Aspekten der Virushepatitis, wobei damit vor allem die Hepatitis C gemeint war.

## ■ Proteaseinhibitoren bei Hepatitis C

„Die beiden derzeit auf dem Markt befindlichen Proteaseinhibitoren, kurz PI, Boceprevir und Telaprevir wurden 2011 in Österreich zugelassen“, sagte **OA Dr. Michael Strasser**, Hepatologische Ambulanz, Universitätsklinik für Innere Medizin I, mit Gastroenterologie-Hepatologie, Nephrologie, Stoffwechsel und Diabetologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität. „Seither ist eine Dreierkombination aus einem PI, Peginterferon und Ribavirin, kurz PEG-IFN/RIBA, als Standardtherapie bei Hepatitis C anzusehen. Mit dieser Therapie lassen sich gegenüber der dualen Therapie sowohl bei therapienaiven als auch bei bereits vorbehandelten Patienten erheblich höhere Raten an ‚Sustained Virological Response‘, kurz SVR, erzielen“, so der Hepatologe.

Die Funktionsweise der PI besteht in der Hemmung eines Enzyms, der NS3/4a-Protease, das daran beteiligt ist, eine lange, zuvor exprimierte Kette von Virusproteinen in funktionsfähige Einzelproteine zu spalten [1–3].

Neben diesen beiden PI der ersten Generation sind weitere NS3/4A-PI (mit der Endsilbe „-previr“) in klinischer Prüfung, weiters auch NS5B-Polymeraseinhibitoren („-buvir“) und NS5A-Inhibitoren („-asvir“).

Unterschiede zwischen Boceprevir und Telaprevir können Tabelle 1 entnommen werden.

„Die sehr rasche Entwicklung in der Therapie der Hepatitis C wirft die Frage auf, welche Patienten man gleich behandeln und bei welchen Patienten man auf neue Therapien warten soll“, so Strasser. Argumente für eine sofortige Therapie sind u. a. die höheren SVR-Raten bei früher Behandlung, die Nichtvorhersagbarkeit der Progression bei Komorbiditäten und die Tatsache, dass die Viruseradikation die einzige Möglichkeit ist, eine Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Gegen eine sofortige Therapie spricht die Vereinfachung der Therapie durch zukünftige, einfachere und interferonfreie Regimes, die auch für Risikopopulationen geeignet sein könnten.

Tabelle 2 zeigt einen Vorschlag, bei welchen Patienten eher gleich therapiert und bei welchen Patienten zugewartet werden sollte.

\* Quelle: Symposium „Therapie der Virushepatitis: Bin ich wirklich auf dem Laufenden?“ im Rahmen der 46. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), 14. Juni 2013, Graz

## ■ PEG-IFN/RIBA: Bei wem, wie lange und wann?

„Die Frage, wer 2013 mit einer dualen Therapie behandelt werden sollte, ist relativ leicht zu beantworten: Sie ist immer noch Standard für die Genotypen 2–6“, erläuterte **Univ.-Prof. Dr. Harald Hofer**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Rezente Daten aus Wien zeigen, dass vor allem Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3/4) von einer erfolgreichen Therapie profitieren [6].

Die Therapiedauer hängt in erster Linie vom HCV-Genotyp sowie vom initialen Ansprechen ab, wobei hier eine „rapid virological response“ (RVR, HCV-RNA-negativ zu Woche 4), eine „early virological response“ (EVR; negativ zu Woche 12) und eine „delayed virological response“ (DVR; negativ zu Woche 24) unterschieden werden.

**Tabelle 1:** Vergleich Telaprevir und Boceprevir. Aus [4].

Parameter	Telaprevir	Boceprevir
Lead-in mit SOC	Nein	Ja: 4 Wochen
Peginterferon- $\alpha$	2a; 2b	2b (2a)
Dosis	3x 750 mg/d (mit Fett) Gesamt mit RBV: 12 Tabletten/d	3x 800 mg/d Gesamt mit RBV: 18 Tabletten/d
„Futility rule“	HCV-RNA > 1000 IU/ml (Woche 4)	HCV-RNA > 100 IU/ml (Woche 12)
Dauer der PI-Triple-Therapie	8–12 Wochen + 12–40 Wochen SOC	24–44 Wochen + 28–48 Wochen SOC
Kriterium für Therapieverkürzung	Nicht nachweisbare HCV-RNA bis Woche 12 der Triple-Therapie	Nicht nachweisbare HCV-RNA Woche 8–24
Therapieverkürzung möglich bei	58 % (24 Wochen)	44 % (28 Wochen)
SVR	69–75 %	63–66 %
Häufige Nebenwirkungen	Ausschlag, Juckreiz, Anämie, Nausea	Anämie, Dysgeusie

SOC: standard of care; RBV: Ribavirin; PI: Proteaseinhibitoren; SVR: sustained virological response

**Tabelle 2:** Behandeln – Zuwarten – Unklar. Mod. nach [5].

Behandeln	Warten auf neue Therapien	Unklar
GT 1: F3 oder F4, therapienaiv oder Relapse auf Vortherapie	GT 1: F0–F2 (Nullresponder)	F3 oder F4: partielle oder Nullresponder
GT 2–6: F3 oder F4, therapienaiv	GT 2/3: Relapser oder Nonresponder	GT 1: F0–F2, therapienaiv oder Relapser
Extrahepatische Manifestationen der HCV-Infektion	Schlechte Compliance/schlechte Verträglichkeit einer PEG-IFN/RIBA-Therapie Relative Kontraindikationen für PEG-IFN/RIBA-Therapie	GT 2–6: F0–F2, therapienaiv

GT: Genotyp; F: Fibrosegrad

„Eine Therapieverkürzung bei Patienten mit HCV-GT 2 und 3 von 24 auf 16 Wochen ist bei guten Prädiktoren (niedrige Viruslast, keine Zirrhose) und gutem Ansprechen auf die antivirale Therapie möglich, dies betrifft vor allem Patienten mit GT 2“, fuhr Hofer fort. „Dann muss man allerdings eine gleichzeitige Reduktion der Ribavirin-Dosis vermeiden“, warnte der Experte.

Zusätzlich ist der IL28B-Status zu beachten, der für den Erfolg der dualen Therapie eine wesentliche Rolle spielt. So konnte für Patienten mit GT 1 oder 4 gezeigt werden, dass eine Therapieverlängerung auf 72 Wochen nur bei Patienten von Nutzen ist, die zumindest ein IL28B-T-Allel aufweisen [7].

„Um die Frage zu beantworten, wann man behandeln – oder anders gesagt – ob man gleich behandeln oder auf neue Therapien warten soll, ist es wichtig, die Daten der bevorstehenden neuen Substanzen zu kennen“, fuhr Hofer fort. Für den GT 4 werden in naher Zukunft vor allem 3 neue Substanzen geeignet sein, nämlich Sofosbuvir, Faldaprevir und Simeprevir (alle in Phase III). „Diese Daten sind recht ermutigend“, so Hofer [8]. Dies gilt auch für den GT 2 und 3 [9, 10].

„Einige Faktoren wie der Zeitpunkt der Zulassung der neuen Substanzen, ihr Preis, mögliche Restriktionen sowie die Tatsache, dass z. B. eine Tripletherapie mit neuen Substanzen weiterhin PEG-IFN/RIBA enthält, sind jedoch zu bedenken“, so Hofer abschließend.

## ■ Intestinale Permeabilität und Neutrophilenfunktion bei Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist die zehnhäufigste Todesursache in den westlichen Ländern, die Patienten sterben hauptsächlich an Komplikationen wie z. B. Sepsis, wobei die 1-Jahres-Mortalität zwischen 10 und 82 % liegt [11–13].

„Zirrhotiker haben ein 6-fach erhöhtes Risiko, an einer Bakteriämie zu versterben, Infektionen bei Zirrhotikern führen in ca. 40 % zu einer Sepsis, das Sepsisrisiko ist bei diesen Patienten 3× so hoch wie normalerweise, und die Letalität der Sepsis beträgt hier 90 %“, erläuterte **Ass.-Prof. PD Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz [14–17]. „Es erhebt sich daher die Frage, ob ein Immundefekt bei Zirrhotikern vorliegt.“

Neutrophile Granulozyten sind im peripheren Blut von Zirrhotikern bereits geprimed, haben einen hohen „resting burst“ und eine schlechte Phagozytosefunktion [18–20]. Diese Phänomene korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung, der Mortalität und der Infektionsinzidenz [21].

„Wir fanden durch eigene Untersuchungen, dass bei Leberzirrhose die Darmpermeabilität erhöht ist und dadurch bakterielle Produkte vermehrt über den Darm in die Zirkulation kommen. Dies geht mit einer Störung der Funktion der neutrophilen Granulozyten einher. Die Hypothese, dass ein Multispezies-Probiotikum die Funktion der neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose verbessert und die Infektionsinzidenz reduziert, wird gerade in einer randomisierten doppelblinden Studie evaluiert“, so Stadlbauer-Köllner.

## ■ Nebenwirkungen: verhindern, erkennen, behandeln

„Bei allem gut gemeintem Aufschieben von Behandlungen müssen wir uns doch davor hüten, Patienten so lange nicht zu therapieren, bis sie eine Zirrhose haben, denn dann sind sie wirklich schlecht behandelbar“, warnte **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel**, Universitätsklinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck.

Unter den heutigen Standardtherapien für Hepatitis C – PEG-IFN/RIBA und PI – treten 3 Gruppen von unerwünschten Wirkungen häufig auf, nämlich neurovegetative, hämatologische und Haut-Nebenwirkungen.

Typische neurovegetative Nebenwirkungen wie Malaise, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Depression, emotionale Labilität, Fieber, Myalgie, Gewichtsverlust etc. treten vor allem unter PEG-IFN/RIBA auf und lassen sich mit einem Bündel von Maßnahmen einigermaßen behandeln. Diese Maßnahmen reichen von aktivem Lebensstil und Koffeinkonsum über NSAR bis hin zu SSRI und Psychotherapie. Typisch für Boceprevir ist das Auftreten einer Dysgeusie, deren Pathogenese nicht wirklich geklärt ist.

Dermatologische Nebenwirkungen sind typisch für PI, aber auch unter PEG-IFN/RIBA treten in 30 % der Fälle dermatologische Nebenwirkungen auf.

„Hämatologische Nebenwirkungen wie Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie sind von der klassischen dualen Therapie mit PEG-IFN/RIBA hinlänglich bekannt und treten unter Tripletherapie nochmals deutlich häufiger auf“, so Vogel. „Die gute Nachricht ist, dass wir bei der Tripletherapie leichter die Dosis von Ribavirin, das ja hauptsächlich für die Anämie verantwortlich ist, reduzieren können.“

„Wenn keine portale Hypertension besteht, wenn die Thrombozyten nicht < 100.000 und das Albumin nicht < 35 g/dl liegt, dann sollte eine Hepatitis C auch behandelt werden“, forderte Vogel abschließend.

Das Symposium wurde von MSD, Janssen und Roche unterstützt; die Programmgestaltung erfolgte jedoch ausschließlich durch die ÖGGH ohne Einflussnahme der Sponsoren. Die Vortragenden erhielten auch kein Honorar von den Sponsoren.

## Literatur:

1. Lin K, Kwong AD, Lin C. Combination of a hepatitis C virus NS3-NS4A protease inhibitor and alpha interferon synergistically inhibits viral RNA replication and facilitates viral RNA clearance in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4784–92.
2. Wyss DF, Arasappan A, Senior MM, et al. Non-peptidic small-molecule inhibitors of the single-chain hepatitis C virus NS3 protease/NS4A cofactor complex discovered by structure-based NMR screening. *J Med Chem* 2004; 47: 2486–98.
3. Kwong AD, Cowherd S, Mueller P, et al.: Beyond interferon and ribavirin: Antiviral therapies for hepatitis C virus. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2006; 3: 211–20.
4. Ferenci P, Hofer H. Update Hepatitis-C-Therapie: Altbewährtes und neue Therapieansätze. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011; 9: 40–3.
5. Feld JJ. 2013. How will new HCV therapies overcome the challenges of current regimens? [http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Treatment%20Updates/HCV%20Treat%20or%20Wait/HCV\\_Treat\\_or\\_Wait\\_Slides.aspx](http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Treatment%20Updates/HCV%20Treat%20or%20Wait/HCV_Treat_or_Wait_Slides.aspx) [gesehen 14.07.2013].
6. Rutter K, Stättermayer AF, Ferenci P, et al. Successful HCV eradication due to an-

tiviral therapy is associated with improved long term outcome of patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl 1): S369.

7. Scherzer TM, Stättermayer AF, Strasser M, et al. Impact of IL28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. *Hepatology* 2011; 54: 1518–26.

8. Lawitz E, Wyles D, Davis M, et al. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: the NEUTRINO study. *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl 1): S567.

9. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.

10. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al.; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3

in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867–77.

11. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain, 1950 to 2002. *Lancet* 2006; 367: 645.

12. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52–6.

13. Mansour A, Watson W, Shayani V, et al. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730–5.

14. Linderth G, Jepsen P, Schönheyder HC, et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 636–41.

15. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, et al. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 333–9.

16. Mackle IJ, Swann DG, Cook B. One year outcome of intensive care patients with decompensated alcoholic liver disease. *Br J Anaesth* 2006; 97: 496–8.

17. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016–20.

18. Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000; 32: 579–86.

19. Stanley AJ, MacGregor IR, Dillon JF, et al. Neutrophil activation in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 135–8.

20. Rajkovic IA, Yousif-Kadaru AG, Wyke RJ, et al. Polymorphonuclear leucocyte locomotion and aggregation in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 654–62.

21. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831–40.

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. Norbert Hasenöhl*

*A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald*

*Gerichtsgasse 36*

*E-Mail: info@medizinjournalist.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](#)