

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Kongressbericht: Interferonfreie
Therapie der chronischen Hepatitis
C: Die Zukunft hat begonnen. Update
vom International Liver Congress
2014**

Peck-Radosavljevic M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (2), 28-30

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

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

Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C: Die Zukunft hat begonnen

Update vom International Liver Congress 2014

M. Peck-Radosavljevic

Der International Liver Congress (ILC) 2014, die Jahrestagung der Europäischen Lebergesellschaft EASL (www.easl.eu), im April in London stand ganz klar im Zeichen der bahnbrechenden Daten aus mehreren Phase-III-Studien zur interferonfreien, oralen, antiviralen Kombinationstherapie gegen die chronische Hepatitis C. Es wurden sowohl Daten für bisher unbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten präsentiert, welche die klinische Praxis der Therapie der chronischen Hepatitis C nachhaltig ändern werden. Und das sowohl für Patienten in früheren Krankheitsstadien als auch für Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose sowie für Patienten mit chronischer Hepatitis C nach Lebertransplantation.

■ Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C: Genotyp-1-Infektion

Die bahnbrechenden Ergebnisse, die auf dem heurigen ILC präsentiert wurden, sind vor allem den Medikamentenkombinationen von 2 Pharmafirmen im Bereich der interferonfreien Therapie der chronischen Hepatitis C zuzuordnen.

Einerseits wurden die Daten der von Gilead hergestellten Fixkombination des NS5A-Inhibitors Ledipasvir zusammen mit dem nukleotidischen NS5B-Inhibitor Sofosbuvir, welche gemeinsam in einer einzigen Pille pro Tag verabreicht wird, berichtet. Dabei wurden die Resultate der Phase-III-Studien ION-1, ION-2 und ION-3 präsentiert. In der ION-1-Studie konnte bei unbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten gezeigt werden, dass eine 12-wöchige Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir auch ohne Ribavirin ausreichend ist, um eine Dauerheilungsrate von 99 % zu erzielen. Dies konnte weder durch die Zugabe von Ribavirin noch durch eine Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen weiter verbessert werden. In der ION-2-Studie konnte bei gleichem Studiendesign bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung nicht angesprochen hatten, genauso gezeigt werden, dass die Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen eine Heilungsrate von 94 % erbringen kann, was ebenfalls weder durch die Zugabe von Ribavirin noch durch die Verdopplung der Therapiedauer wesentlich verbessert werden konnte. In beiden Studien waren auch Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen (ION-1: 16 %, ION-2: 20 %), deren Therapieansprechen sich nicht signifikant von dem nichtzirrhotischer Patienten unterschied.

In der ION-3-Studie wurde als nächster Schritt bei unbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten ohne Vorliegen einer Leberzirrhose gezeigt, dass die Therapiedauer mit Ledipasvir/Sofosbuvir sogar von 12 auf 8 Wochen reduziert und damit ebenfalls eine Dauerheilungsrate von 94 % erreicht werden kann,

was auch hier weder durch die Zugabe von Ribavirin noch durch eine Verlängerung der Therapiedauer verbessert werden konnte.

Beim ILC wurden auch Daten zur Therapie der Genotyp-4-HCV-Infektion mit Sofosbuvir/Ribavirin präsentiert. Dieser Genotyp ist der im arabischen Raum vorherrschende und vor allem in Ägypten für die Epidemie dort verantwortlich. Über eine nicht unbeträchtliche Immigration aus diesem Raum ist er aber inzwischen in Wien der am dritthäufigsten vorkommende Genotyp. Die Kombination von Sofosbuvir mit Ribavirin erzielte bei Genotyp-4-Patienten nach 24-wöchiger Therapiedauer bei nicht vorbehandelten Patienten 100 % und bei vergeblich vorbehandelten Patienten 87 % Dauerheilungsrate. Bei HCV-Genotyp-4-Infektion war die Reduktion auf die halbe Therapiedauer (12 Wochen) mit deutlich schlechteren Heilungsraten assoziiert und sollte daher zumindest mit den hier getesteten Medikamentenkombinationen nicht erwogen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ab 2015 Patienten mit Hepatitis-C-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose und Vorbehandlung mit einer einzigen, fast nebenwirkungsfreien Tablette über 8 Wochen in fast allen Fällen geheilt werden können, für alle anderen Genotyp-1-Patienten wird die gleiche Therapie über 12 Wochen die gleichen Ergebnisse erbringen. Genotyp-4-Patienten sollten nach heutigem Wissensstand mit Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen behandelt werden, wenn diese interferonfrei erfolgen soll. Hier werden Daten mit der Kombination von Sofosbuvir und einer pangenotypisch wirksamen zweiten *Direct-acting antiviral*- (DAA-) Substanz noch erwartet.

Andererseits stellte AbbVie die Resultate des Phase-III-Programms ihres „3D-Therapieprogramms“ vor, in welchem der Ritonavir-geboostete Proteaseinhibitor ABT-450/r zusammen mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (ABT-267; koformuliert, 2 Tabletten 1× täglich) und dem nichtnukleosidischen NS5B-Inhibitor Dasabuvir (ABT-333, 2× täglich 1 Tablette) in Kombination mit Ribavirin in unterschiedlichen Patientengruppen getestet wurde. So konnte in der SAPPHERE-I-Studie im placebokontrollierten Setting mit der Kombination von 5 Substanzen bei unbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten durch eine 12-wöchige orale Therapie eine Heilungsrate von 96 % erzielt werden. In Analogie dazu konnte in der SAPPHERE-II-Studie mit dem gleichen Therapieregime bei bereits vorbehandelten Genotyp-1-HCV-Patienten ebenfalls eine Heilungsrate von > 96 % nach 12 Wochen oraler Therapie erreicht werden. Weiters konnte in der Pearl-III-Studie ebenfalls mit dem „3D-Regime“ bei unbehandelten Genotyp-1b-HCV-Patienten eine Dauerheilungsrate von 99 % nach

**Tabelle
siehe Printversion**

einer 12-wöchigen Therapie auch ohne den Zusatz von Ribavirin berichtet werden. Darüber hinaus konnte die Turquoise-II-Studie sogar bei Patienten mit Genotyp- (GT-) 1-HCV-assoziiertes kompensierter Leberzirrhose mit und ohne Ribavirin mit einer Heilungsrate zwischen 92 und 96 % überzeugen. Zusammenfassend bietet auch die Abbvie-Kombination sehr gute Heilungsraten bei fast fehlenden Nebenwirkungen und wird ebenfalls ab 2015 zu Verfügung stehen. Bei dieser Kombination müssen etwas mehr Tabletten eingenommen werden, die Verkürzung der Therapie auf 8 Wochen wurde bisher nicht untersucht und Daten zu fortgeschrittener Leberzirrhose liegen ebenfalls noch nicht vor.

Sehr interessant waren auch die Daten der COSMOS-Studie, einer Phase-II-Studie zur Kombinationstherapie des NS3/4a-Proteaseinhibitors Simeprevir zusammen mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei HCV-GT-1-Patienten mit *Null-Response* auf eine Interferon- (IFN-) basierte Vortherapie. In dieser Studie wurden in Kohorte 1 Patienten mit geringer Fibrose (F0–2) und in Kohorte 2 Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3–4) untersucht. Jede dieser beiden Kohorten wurde in einen 12-Wochen- und einen 24-Wochen-Therapiearm randomisiert und innerhalb dieser beiden Arme dann nochmals in einen Arm jeweils mit und ohne Ribavirin. Die SVR12-Rate in der gesamten Kohorte lag > 90 % und war unabhängig von der Therapiedauer oder der Zugabe von Ribavirin. Bei HCV-GT-1b-Patienten lag die Heilungsrate überhaupt bei 100 % (bei geringen Patientenzahlen) unabhängig vom Fibrosegrad (also auch bei Patienten mit Leberzirrhose) und bei GT-1a-Patienten immer > 90 %, unabhängig von Fibrosegrad, Ribavirin oder Q80K-Mutationsstatus. Auch die Rate an *viral breakthrough* war nicht eindeutig mit einer Q80K-Mutation assoziiert (4 mit dieser Mutation, 2 ohne Mutation). Insgesamt dürfte die Kombination aus Simeprevir mit Sofosbuvir, verabreicht über 12 Wochen, und ohne Ribavirin auch bei Patienten mit *Null-Response* auf eine IFN-basierte Vortherapie und auch für kompensierte Zirrhotiker (dekompensierte wurden nicht untersucht) eine hervorragende Therapieoption sein, welche nun in Phase-III-Studien untersucht wird. Auch ohne diese Daten wird diese Kombination vermutlich ab Sommer 2014 auch in Österreich grundsätzlich verfügbar sein.

**Tabelle
siehe Printversion**

■ Interferonfreie Therapie der chronischen Hepatitis C nach Lebertransplantation

In einer weiteren interessanten Präsentation konnten in einer Phase-II-Studie mit Patienten mit HCV-Rezidiv nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) durch Verwendung des 3-D-Regimes zusammen mit Ribavirin Dauerheilungsraten > 95 % erreicht werden, was für diese bisher sehr schwer zu behandelnden Patienten noch nie erzielt werden konnte.

Außerdem wurden die Daten des *early access program* der Kombinationstherapie von Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit akut-cholestatischem Hepatitis-C-Rezidiv nach Lebertransplantation präsentiert. Bei diesem in ca. 8 % der transplantierten HCV-Patienten vorkommenden schwersten Verlauf der Hepatitis C nach Lebertransplantation ist der Tod des Patienten bzw. die Notwendigkeit zur Re-Transplantation innerhalb von weniger als 12 Monaten die Regel. Durch die Kombination von Sofosbuvir + Ribavirin, verabreicht über 24 Wochen, konnte bei 87 Patienten in dieser Multicenter-Studie eine vorläufige Heilungsrate (SVR12) von 57 % ohne wesentliche Nebenwirkungen berichtet werden. Bei 70 % der Patienten konnte außerdem eine klinische Stabilisierung und bei weiteren 13 % eine Stabilisierung erreicht werden – ein Ergebnis, das durch die zusätzliche Verabreichung von Peginterferon nicht verbessert werden konnte. Das stellt ein hervorragendes Resultat für diese schwerkranken Patienten dar.

■ Die EASL Online Recommendations zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Eines der absoluten Highlights des ILC 2014 war die Präsentation der brandneuen *EASL Online Recommendations* zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Gerade 4 Monate nach der Veröffentlichung der neuesten Auflage der *EASL Clinical Practice Guidelines* zur Behandlung der chronischen Hepatitis C war aufgrund der ungeheuren Dynamik in der Ent-

Tabelle siehe Printversion

wicklung und Zulassung neuer Medikamente zur Therapie der chronischen Hepatitis C bereits eine Neuauflage der EASL-Empfehlungen zur Therapie notwendig. Diese wurden allerdings diesmal nicht im üblichen Format der *Clinical Practice Guidelines* verfasst, sondern als Online-Dokument, welches sich entsprechend der zu erwartenden, weiteren rasanten Entwicklung im Bereich der Therapie der chronischen Hepatitis C kurzfristig aktualisieren lässt (herunterladbar unter www.easl.eu/clinical-practice-guideline). So wurden die derzeit zur Therapie der Hepatitis C grundsätzlich verfügbaren Optionen dargestellt (Tab. 1) und entsprechend dem Einsatz für den jeweiligen Genotyp abgehandelt. Für GT-1-Infektion (Tab. 2) wurden 6 Therapieoptionen aufgelistet (wobei Sofosbuvir + Ribavirin als nicht ideal bewertet wird), was ebenso für Genotyp 3 (Tab. 3) und alle anderen Genotypen ebenfalls gemacht wurde. Die zweite wesentliche Neuerung besteht in den sehr

flexibel angelegten Therapieempfehlungen. Bedingt durch die unterschiedlich rasche Zulassung und Erstattung der neuen, oralen interferonfreien Therapieregime in Europa und darüber hinaus ist absehbar, dass viele Regionen nicht Zugang zu den neuesten und besten Medikamenten haben werden. Aus diesem Grund wurden abgestufte Empfehlungen erstellt, welche zwar auf die optimalen Regime hinweisen, allerdings auch Varianten für Regionen offen lassen, welche nicht Zugang zu manchen dieser Medikamente haben. So werden auch weiterhin je nach Genotyp auch interferonhaltige Regime empfohlen. Auch die alte Standardtherapie mit Peginterferon + Ribavirin ist weiterhin als Option enthalten, sollte es überhaupt keinen Zugang zu direkt wirksamen antiviralen Substanzen geben oder diese nicht leistbar sein, was jedoch für die Situation in Österreich nicht relevant sein sollte.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: markus.peck@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](#)